

Patologia das Doenças 3

Yvanna Carla de Souza Salgado
(Organizadora)



 **Atena**
Editora

Ano 2018

2018 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação e Edição de Arte: Geraldo Alves e Natália Sandrini

Revisão: Os autores

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

P312 Patologia das doenças 3 [recurso eletrônico] / Organizadora Yvanna Carla de Souza Salgado. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2018. – (Patologia das Doenças; v. 3)

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-85107-86-4

DOI 10.22533/at.ed.864181411

1. Doenças transmissíveis. 2. Patologia. I. Salgado, Yvanna Carla de Souza. II. Série.

CDD 616.9

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2018

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

www.atenaeditora.com.br

Yvanna Carla de Souza Salgado

(Organizadora)

Patologia das Doenças

3

Atena Editora
2018

APRESENTAÇÃO

As obras “Aspectos das Doenças Tropicais II e III” abordam uma série de livros de publicação da Atena Editora. Em seu volume II e III, apresentam em seus capítulos, aspectos gerais e epidemiológicos das doenças tropicais analisados em algumas regiões brasileiras.

As doenças tropicais são assim designadas por se tratarem de um conjunto de doenças infecciosas que ocorrem nas regiões tropicais e subtropicais. Em uma ação que objetiva a avaliação dos indicadores globais e o combate e controle dessas doenças, a Organização Mundial da Saúde lançou uma classificação de “doenças tropicais negligenciadas” para agrupar as doenças tropicais endêmicas, causadas por agentes infecciosos ou parasitas principalmente entre a população mais carente e, cuja prevenção e controle são dificultados pela escassez de investimentos.

Essas doenças afetam especialmente as populações pobres da África, Ásia e América Latina. Juntas, causando aproximadamente entre 500 mil a um milhão de óbitos anualmente, segundo dados da Organização Mundial da Saúde. Segundo o relatório da Organização Mundial da Saúde de 2017, na América Latina e no Caribe, estima-se que 46 milhões de crianças vivem em áreas de alto risco de infecção ou reinfecção com helmintos transmitidos pelo solo e 70,2 milhões estão em risco de doença de Chagas. Mais de 33 mil novos casos de hanseníase e mais de 51 mil casos de leishmaniose cutânea são relatados nas Américas a cada ano. Além disso, 70 milhões de pessoas na região estão em risco de doença de Chagas e 25 milhões sofrem de esquistossomose.

Neste volume III, dedicado às Doenças Tropicais, reunimos um compilado de artigos com estudos dirigidos sobre Doença de Chagas, Leishmaniose, Esquistossomose, Enteroparasitoses, Hanseníase e Raiva em regiões brasileiras, com o intuito de ampliar o conhecimento dos dados epidemiológicos, contribuindo assim para a formulação de políticas públicas de apoio dirigidas às diferentes características regionais deste país continental.

A obra é fruto do esforço e dedicação das pesquisas dos autores e colaboradores de cada capítulo e da Atena Editora em elaborar este projeto de disseminação de conhecimento e da pesquisa brasileira. Espero que este livro possa permitir uma visão geral e regional das doenças tropicais e inspirar os leitores a contribuírem com pesquisas para a promoção de saúde e bem estar social.

Yvanna Carla de Souza Salgado

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
DOENÇA DE CHAGAS NO BRASIL: NOTIFICAÇÕES DE CASOS AGUDOS NO PERÍODO DE 2000 A 2013	
<i>Tiago Ferreira Dantas</i>	
<i>Thaiane do Carmo Wanderley</i>	
<i>Ririslâyne Barbosa da Silva</i>	
<i>Maria Eduarda Guimarães Barros Suruagy do Amaral</i>	
<i>Erika Priscilla Lopes Cordeiro</i>	
<i>Francisca Maria Nunes da Silva</i>	
CAPÍTULO 2	7
VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA DOENÇA DE CHAGAS EM ALAGOAS	
<i>Layanna Bezerra Nascimento</i>	
<i>Lucas Roberto da Silva Barbosa</i>	
<i>Rafaella Lima dos Santos</i>	
<i>Rodrigo Daudt Tenório</i>	
<i>Thalita Ferreira Torres</i>	
<i>Marina Valdez Santos</i>	
CAPÍTULO 3	15
SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-T.CRUIZI DE TIAZÓIS	
<i>Lucianna Rabêlo Pessoa de Siqueira</i>	
<i>Miria de Oliveira Barbosa</i>	
<i>Arsênio Rodrigues Oliveira</i>	
<i>Gevanio Bezerra de Oliveira Filho</i>	
<i>Marcos Victor Gregório Oliveira</i>	
<i>Thiago André Ramos dos Santos</i>	
<i>Valéria Rêgo Alves Pereira</i>	
<i>Ana Cristina Lima Leite</i>	
CAPÍTULO 4	25
IDENTIFICAÇÃO DE FÁRMACOS CONTRA TRYPANOSOMA CRUIZI ATRAVÉS DE ESTRATÉGIA DE QUIMIOTERAPÊUTICA POR REPOSICIONAMENTO	
<i>Wanessa Moreira Goes</i>	
<i>Juliana Rodrigues</i>	
<i>Renato Beilner Machado</i>	
<i>Taízy Leda Tavares</i>	
<i>Francesca Guaracyaba Garcia Chapadense</i>	
<i>Moisés Moraes Inácio</i>	
<i>Pedro Vitor Lemos Cravo</i>	
CAPÍTULO 5	35
INCIDÊNCIA DE DOENÇAS PARASITÁRIAS DE NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA EM ALAGOAS: TRIPANOSSOMÍASE AMERICANA	
<i>Rafael dos Santos Nascimento</i>	
<i>Amanda Cavalcante de Macêdo</i>	
CAPÍTULO 6	41
A IMPORTÂNCIA DA EQUIPE MULTIDISCIPLINAR DA SAÚDE NO ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE CHAGÁSICO	
<i>Gabriela Correia de Araújo Novais</i>	
<i>Bárbara Tenório de Almeida</i>	
<i>Caroline Montenegro Silva</i>	
<i>Laís Virgínia de Lima Silva</i>	
<i>Gabriela Castro Guimarães</i>	
<i>Rodrigo Daudt Tenório</i>	
<i>Gabriela Souto Vieira de Mello</i>	

CAPÍTULO 7 48

ASPECTOS SOCIOECONÔMICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO ESTADO DO MATO GROSSO – 2012 A 2016

Rafaela Freitas
Andressa Quadros Alba
Paulo Sérgio de Souza Leite Segura

CAPÍTULO 8 56

LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA: CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E MOLECULAR DAS ESPÉCIES DE LEISHMANIA PREVALENTES NA REGIÃO DE SAÚDE DE PORTO NACIONAL - TOCANTINS, BRASIL, 2011-2015

Joandson dos Santos Souza
Danilo Carvalho Guimarães
Bruna Silva Resende
Cálita Pollyanna Marques
Miriam Leandro Dorta
Carina Scolari Gosch

CAPÍTULO 9 70

AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DE LEISHMANIOSE VISCERAL EM RELAÇÃO A LOCALIZAÇÃO GEOGRÁFICA EM MONTES CLAROS-MG

Jefferson Oliveira Silva
Anna Clara A. Silveira
Fernando Fialho Pires
Amanda Evellyn Macedo Silva
Fernanda Santana da Silva
Fabiana da Silva Vieira Matrangolo

CAPÍTULO 10 72

AVALIAÇÃO DA IMUNOGENICIDADE DE CÉLULAS DENDRÍTICAS ESTIMULADAS COM PEPTÍDEOS RECOMBINANTES DE LEISHMANIA VIANNIA BRAZILIENSES

Ailton Alvaro da Silva
Rafael de Freitas e Silva
Beatriz Coutinho de Oliveira
Maria Carolina Accioly Brelaz-de-Castro
Luiz Felipe Gomes Rebello Ferreira
Marcelo Zaldini Hernandez
Oswaldo Pompílio de Melo Neto
Antônio Mauro Rezende
Valéria Rêgo Alves Pereira

CAPÍTULO 11 88

DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO DAS LEISHMANIOSES: COMPARAÇÃO ENTRE A CITOMETRIA DE FLUXO E MÉTODOS CONVENCIONAIS

Beatriz Coutinho de Oliveira
Andresa Pereira de Oliveira Mendes
Elis Dionísio da Silva
Allana Maria de Souza Pereira
Maria Carolina Accioly Brelaz de Castro
Maria Edileuza Felinto de Brito
Valéria Rêgo Alves Pereira

CAPÍTULO 12 103

UTILIZAÇÃO DO SWAB NO SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM LEISHMANIOSES DO INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES,

PARA O DIAGNÓSTICO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

Angélica Olivino da Silva
Maria Edileuza Felinto de Brito
Sinval Pinto Brandão-Filho
Roberto Pereira Werkhäuser
Eduardo Henrique Gomes Rodrigues

CAPÍTULO 13..... 113

ALTERAÇÕES DO EQUILÍBRIO HIDROELETROLÍTICO NO TRATAMENTO DA COINFECÇÃO LEISHMANIA – HIV

Ray Almeida da Silva Rocha
Iran Roger Alkimin de Oliveira Júnior
Paula Silva Aragão
Bruna Silva Resende
Alexandre Janotti
Carina Scolari Gosch

CAPÍTULO 14..... 123

AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DOS INQUÉRITOS SOROLÓGICOS CANINOS COMO AÇÃO DE VIGILÂNCIA E CONTROLE DA LEISHMANIOSE VISCERAL NA REGIÃO DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

Denise Maria Bussoni Bertollo
Jose Eduardo Tolezano

CAPÍTULO 15..... 134

PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO DA ESQUISTOSSOMOSE NO NORDESTE BRASILEIRO

Alexandre Wendell Araujo Moura
Everly Santos Menezes
Jean Moisés Ferreira
Adriely Ferreira da Silva
Ana Caroline Melo dos Santos
Willian Miguel
Denise Macêdo da Silva
Edilson Leite de Moura
Karol Fireman de Farias
Elaine Virgínea Martins de Souza Figueiredo

CAPÍTULO 16..... 148

MECANISMO DE AGRESSÃO E DEFESA DA ESQUISTOSSOMOSE: UMA VISÃO DIRECIONADA A REGULAÇÃO DA THO E A EOSINOFILIA

Gabriela Castro Guimarães
Laís Virgínia de Lima Silva
Caroline Montenegro Silva
Bárbara Tenório de Almeida
Gabriela Correia de Araújo Novais
Rodrigo Daudt Tenório
Cristiane Monteiro da Cruz

CAPÍTULO 17 155

SUSCETIBILIDADE DE MOLUSCOS *B. GLABRATA* A INFECÇÃO POR *SCHISTOSOMA MANSONI*, EM ÁREA PERIURBANA DE SÃO LUÍS, MA: UMA REVISÃO

Iramar Borba de Carvalho
Renato Mendes Miranda
Clícia Rosane Costa França Nino
Dorlam's da Silva Oliveira
Renato Juvino de Aragão Mendes
Adalberto Alves Pereira Filho
Inaldo de Castro Garros
Ivone Garros Rosa

CAPÍTULO 18	161
TECNOLOGIAS EDUCATIVAS COMO INSTRUMENTOS PARA O CONHECIMENTO E COMBATE DE AGENTES DE DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS	
<i>Edemilton Ribeiro Santos Junior</i>	
<i>Lígia Maffei Carnevalli</i>	
<i>Luiz Henrique Silva Mota</i>	
<i>Raíssa da Silva Santos</i>	
<i>Rebeca Correa Rossi</i>	
<i>João Victor Vieira Alves</i>	
<i>Ana Lúcia Moreno Amor</i>	
CAPÍTULO 19	174
LEVANTAMENTO DOS PRINCIPAIS ENTEROPARASITAS EM ESCOLARES QUILOMBOLA NO MUNICÍPIO DE MACAPÁ, AMAPÁ	
<i>Rubens Alex de Oliveira Menezes</i>	
<i>Margarete do Socorro Mendonça Gomes</i>	
CAPÍTULO 20	187
FREQUÊNCIA DE PARASITÓSES INTESTINAIS: UM ESTUDO COM CRIANÇAS DE UMA CRECHE PÚBLICA E PARTICULAR NO MUNICÍPIO DE MACAPÁ, AMAPÁ, BRASIL	
<i>Rubens Alex de Oliveira Menezes</i>	
<i>Margarete do Socorro Mendonça Gomes</i>	
CAPÍTULO 21	204
HEMODIALISADOS E INFECÇÃO POR ENTEROPARASITÓSES	
<i>Bianca Teshima de Alencar</i>	
<i>Noely Machado Vieira</i>	
<i>Antonio Francisco Malheiros</i>	
CAPÍTULO 22	211
ALTERAÇÕES LABORATORIAIS NA FASCIOLÍASE	
<i>Yuho Matsumoto</i>	
<i>Valeria Paes Lima Fernandes</i>	
<i>Walcyamar Pereira Santiago</i>	
<i>Shiguero Ofugi</i>	
<i>Cleudson Nery de Castro</i>	
CAPÍTULO 23	213
ASPECTOS GERAIS DA HANSENÍASE	
<i>Luana Nepomuceno Gondim Costa Lima</i>	
<i>Everaldina Cordeiro dos Santos</i>	
<i>Jasna Leticia Pinto Paz</i>	
<i>Karla Valéria Batista Lima</i>	
CAPÍTULO 24	236
PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO DA HANSENÍASE NO NORDESTE BRASILEIRO	
<i>Layanne Almeida Cezário</i>	
<i>Carla Bomfim Silva</i>	
<i>Margé Rufino Nascimento da Silva</i>	
<i>Lealdo Rodrigues de Andrade Filho</i>	
<i>Givânia Bezerra de Melo</i>	
<i>Maria Anilda dos Santos Araújo</i>	
CAPÍTULO 25	249
HANSENÍASE EM MATO GROSSO, AMAZÔNIA LEGAL, BRASIL, 2005-2016	
<i>Tony José de Souza</i>	

Hélio Campos de Jesus
Júlia Maria Vicente de Assis
Marina Atanaka

CAPÍTULO 26 263

SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA HANSENÍASE EM SÃO MATEUS, ESPÍRITO SANTO ENTRE 2010 A 2015

Murilo S. Costa
Blenda de O. Gongô
Lorrane de O. Guerra

CAPÍTULO 27 264

AÇÃO DE INTERVENÇÃO PARA IDENTIFICAÇÃO PRECOCE DE CASOS E CONTATOS DE HANSENÍASE EM UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA DO MUNICÍPIO DE OLINDA - PERNAMBUCO

Janaína Mariana de Araújo Miranda Brito Marques

CAPÍTULO 28 276

GRUPO DE AUTOCUIDADO E PROMOÇÃO DA SAÚDE: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA JUNTO A UM GRUPO DE PACIENTES COM HANSENÍASE DE CACOAL-RO

Jessíca Reco Cruz
Cristiano Rodrigue de Souza
Priscilla Cristina dos Santos
Thayanne Pastro Loth
Thereza Christina Torres Pinheiro
Teresinha Cícera Teodora Viana

CAPÍTULO 29 292

NEUROPATIA HANSÊNICA: ACOMETIMENTO DE NERVOS PERIFÉRICOS E O IMPACTO PSICOSSOCIAL

Rodrigo Daudt Tenório
Layanna Bezerra Nascimento
Lucas Roberto da Silva Barbosa
Marina Valdez dos Santos

CAPÍTULO 30 296

LEVANTAMENTO SOBRE A COBERTURA VACINAL ANTIRRÁBICA DE CÃES E GATOS NO PERÍODO DE 2012 A 2014 E SUA ASSOCIAÇÃO COM OS CASOS DE AGRESSÕES A HUMANOS, NO ESTADO DO PIAUÍ

Raissa Paula Araújo Alves
Tibério Barbosa Nunes Neto
Dayane Francisca Higino Miranda
Júlio Cezar da Silva Barros
Inácio Pereira Lima
Nádia Rossi de Almeida
Flaviane Alves de Pinho

SOBRE A ORGANIZADORA 307

ASPECTOS GERAIS DA HANSENÍASE

Luana Nepomuceno Gondim Costa Lima

Instituto Evandro Chagas, Seção de Bacteriologia e Micologia. Ananindeua-Pará.

Everaldina Cordeiro dos Santos

Instituto Evandro Chagas, Seção de Bacteriologia e Micologia. Ananindeua-Pará.

Jasna Leticia Pinto Paz

Universidade do Estado do Pará, Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária na Amazônia. Belém - Pará.

Karla Valéria Batista Lima

Instituto Evandro Chagas, Seção de Bacteriologia e Micologia. Ananindeua-Pará.

RESUMO: A hanseníase é causada pelo *M. leprae*, o qual consiste em uma bactéria intracelular, imóvel, não formadora de esporos que se apresenta como bacilo reto ou ligeiramente curvado. No hospedeiro, o bacilo tem preferência pela pele e nervos periféricos, conferindo características únicas a este microorganismo. As vias aéreas superiores representam a principal via de entrada e de eliminação do *M. leprae*. A hanseníase é uma doença crônica, transmissível, com surtos reacionais intercorrentes, o que lhe confere alto poder de causar incapacidades e deformidades físicas, principais responsáveis pelo estigma e discriminação aos doentes. Suas manifestações clínicas são associadas a

diferentes níveis da resposta imune na infecção por *M. leprae*. O diagnóstico mais utilizado baseia-se na clínica, sendo confirmado pela baciloscopia. Outros exames podem ser necessários como o exame histopatológico da pele, biópsia do nervo, a reação de Mitsuda e testes sorológicos. Além dos fatores ambientais que determinam a doença, fatores genéticos, humanos e micobacterianos são importantes na interação patógeno-hospedeiro. Dessa forma, a hanseníase é uma doença de trato complexo com a interação de diversos fatores genéticos e adquiridos definindo sua ocorrência.

PALAVRAS-CHAVE: Hanseníase; Imunologia; Genética

ABSTRACT: Leprosy is caused by *M. leprae*, which consists of an intracellular, immobile, non-spore-forming bacterium that presents as a straight or slightly curved bacillus. In the host, the bacillus prefers the skin and peripheral nerves, conferring unique characteristics to this microorganism. The upper airways represent the main route of entry and elimination of *M. leprae*. Leprosy is a chronic, transmissible disease with intercurrent reaction outbreaks, which gives it high power to cause disability and physical deformities, which are responsible for stigma and discrimination to patients. Its clinical manifestations are associated with different

levels of the immune response in *M. leprae* infection. The most commonly used diagnosis is based on the clinic and confirmed by the bacilloscopy. Other tests may be needed such as histopathological examination of the skin, nerve biopsy, Mitsuda reaction and serological tests. In addition to the environmental factors that determine the disease, human and mycobacterial genetic factors are important in the pathogen-host interaction. In this way, leprosy is a complex disease with the interaction of several genetic and acquired factors defining its occurrence.

KEYWORDS: Leprosy, Immunology, Genetics

1 | INTRODUÇÃO

A hanseníase afeta 174.000 pessoas em todo o mundo (WHO, 2016). O Brasil está entre os países com maior número de casos, ficando apenas atrás da Índia, com cerca de 30 mil novos casos por ano, correspondendo a uma média de 15 pessoas contaminadas a cada 100 mil habitantes, o que mostra que essa doença ainda é representada um importante problema para a saúde pública (WHO, 2015). O país é considerado em processo de eliminação da doença quando atinge o nível de dez novos casos a cada 100 mil habitantes (MOHAN, 2015), com isso, o Brasil tem uma incidência de 25.818 casos e uma taxa de prevalência de 1.10/100.000 habitantes. (Fonte: SINAN/SVS/MS 31/05/2016).

A Região Norte está em segundo lugar em números de casos novos no país. Em 2016, foram diagnosticados 2.527 casos no Pará, sendo considerado o primeiro estado em incidência e segundo em taxa de prevalência no país (Fonte: SINAN/SVS/MS 31/05/2016; DATASUS, 2016).

2 | CLASSIFICAÇÃO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A hanseníase é causada pelo *M. leprae*, o qual consiste em uma bactéria intracelular, imóvel, não formadora de esporos que se apresenta como bacilo reto ou ligeiramente curvado, de 1,5 a 8 µm de comprimento por 0,2 a 0,5 µm de largura, gênero *Mycobacterium*. No hospedeiro, o bacilo tem preferência pela pele e nervos periféricos, conferindo características únicas a este microorganismo (MONOT et al., 2005; WALKER et al., 2006).

A doença tem recebido várias classificações. Rabello, em 1937, descreveu a forma indeterminada (I) e as formas polares tuberculóide (TT) e virchowiana (V) (RABELLO, 1937). No Congresso Internacional de Leprologia realizado em Madrid, em 1953, foram mantidos os critérios propostos por Rabello, acrescentando-se um novo grupo de pacientes, a que se denominou “borderline” ou dimorfo (ARAÓZ et al., 2006; CONCHA et al., 2008).

Na década de 60, Ridley e Jopling propuseram uma modificação na classificação

de Madrid, introduzindo o conceito da classificação espectral da hanseníase, subdividindo os dimorfos em dimorfo-tuberculóide (DT), dimorfo-dimorfo (DD) e dimorfo-virchowiano (DV). Foi mantido o conceito de polaridade da doença e essa classificação, denominada espectral, foi fundamentada em parâmetros clínicos e histopatológicos (RIDLEY e JOPLING, 1966). Nos estudos de Ridley e Jopling (1966), foram incluídos somente casos com lesões de pele, associados ou não a lesões de nervo. A forma neural pura não foi incluída dentro do espectro, assim como o grupo indeterminado da Classificação de Madri. A respeito dessas duas apresentações da doença, Ridley e Jopling referem que no caso da hanseníase neural pura o espessamento do nervo aparece precocemente nos casos TT, mas pode ser visto em todos os casos, à exceção dos casos V. Relata-se que os pacientes TT apresentam um ou dois nervos comprometidos, enquanto os doentes DT ou DD apresentam vários nervos comprometidos (RIDLEY e JOPLING, 1966).

Visando o tratamento poliquimioterápico dos pacientes, em 1982, a OMS adotou a forma paucibacilar (PB) para os pacientes I, TT e a maioria dos DT, todos com índice baciloscópico (IB) menor que 2+ da Escala de Ridley e a forma multibacilar (MB) para os pacientes DD, DV e V, todos com IB igual ou maior que 2+. No entanto, nos últimos anos, a OMS vem dividindo os pacientes na forma paucibacilar e forma multibacilar, considerando o número de lesões cutâneas (RIDLEY, 1974; PARDILLO et al., 2007; OMS, 2008).

No Brasil, o Ministério da Saúde classificou a hanseníase conforme a Portaria 817 de 26.07.2000, considerando pacientes paucibacilares aqueles com menos de cinco lesões de pele e/ou com comprometimento de um tronco nervoso e pacientes multibacilares aqueles com cinco ou mais lesões de pele e/ou com comprometimento de mais de um tronco nervoso. No grupo multibacilar são colocados todos os casos com baciloscopia positiva, qualquer que seja o IB (BRASIL-MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2000).

Admite-se que a hanseníase virchowiana possa evoluir a partir da forma indeterminada ou apresentar-se como tal desde o início. Sua evolução crônica caracteriza-se por máculas simétricas, ligeiramente eritematosas, mal delimitadas, que progridem a uma infiltração generalizada e difusa da pele, mucosa das vias aéreas superiores, olhos, testículos, nervos, podendo afetar, ainda, os linfonodos, o fígado e o baço. Na pele descrevem-se pápulas e nódulos.

Pacientes V têm predominância da resposta humoral, representam a forma multibacilar e nos casos virgens de tratamento são um importante foco infeccioso e reservatório da doença. A forma V apresenta baciloscopia fortemente positiva (ARAÓZ et al., 2006).

Na hanseníase tuberculóide encontram-se lesões bem delimitadas, em número reduzido, hipopigmentadas, anestésicas e de distribuição assimétrica. Descrevem-se lesões em placas com bordas papulosas e áreas da pele eritematosas. Seu crescimento lento leva à atrofia no interior da lesão com descamação das bordas. Observa-se ainda,

a variedade infantil que se localiza principalmente na face, podendo se manifestar como nódulos ou placas (SCOLLARD et al., 2006; WALKER et al., 2007).

Pacientes TT apresentam resposta imune celular que restringe o crescimento do patógeno, constituindo a forma paucibacilar da hanseníase. Apesar da possibilidade de cura espontânea, a orientação é de que os casos sejam tratados para reduzir o tempo de evolução da doença e o risco neural (LOCKWOOD et al., 2005; ARAÓZ et al., 2006).

Na hanseníase indeterminada, as lesões surgem após um período de incubação que varia de dois a cinco anos. Ocorre o aparecimento de manchas hipocrômicas e com alteração de sensibilidade que podem ocorrer em pequeno número e em qualquer área da pele. Geralmente, apenas a sensibilidade térmica encontra-se alterada sem comprometimento de troncos nervosos. Na histopatologia não há evidência de granuloma e o infiltrado inflamatório é inespecífico. A baciloscopia revela-se negativa (CONCHA et al., 2008; WALKER et al., 2007).

A hanseníase dimorfa é caracterizada pela sua instabilidade imunológica, o que faz com que haja grande variação em suas manifestações clínicas, seja na pele, nos nervos, ou no comprometimento sistêmico. As lesões da pele são numerosas e sua morfologia mescla aspectos de DV e DT, podendo haver predominância de uma ou de outra (ARMOUR et al., 2005; ARAÓZ et al., 2006).

3 | TRANSMISSÃO

O homem é considerado o único reservatório natural do *M. leprae*, apesar de haver relato de animais selvagens naturalmente infectados, como tatus e macacos. As vias aéreas superiores representam a principal via de entrada e de eliminação do *M. leprae*. Soluções de continuidade na pele também podem ser portas de entrada da infecção. As secreções orgânicas como leite, esperma, suor e secreção vaginal podem eliminar o bacilo, mas não possuem importância na disseminação da infecção (BRITTON et al., 2004; CONCHA et al., 2008).

O *M. leprae* é capaz de sobreviver fora do corpo humano por vários meses sob condições desfavoráveis. Os reservatórios ambientais do *M. leprae* não podem ser excluídos devido à existência de um considerável número de observações epidemiológicas e microbiológicas que indicam que fontes ambientais, além dos seres humanos infectados, podem desempenhar um importante papel na transmissão da doença. Várias fontes ambientais têm sido estudadas a fim de comprovar a contaminação indireta e incluem solo, vegetação, água, artrópodes, tatus e macacos (SASAKI et al., 2001; BRITTON et al., 2004).

4 | DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Nos países em desenvolvimento a classificação da OMS para o diagnóstico é mais utilizada do que o sistema de classificação de Ridley-Jopling. Segundo a OMS pacientes paucibacilares (PB) são aqueles com um a cinco lesões cutâneas e baciloscopia negativa e pacientes multibacilares (MB) são aqueles com mais de cinco lesões cutâneas e podem apresentar baciloscopia positiva. Na correlação entre os dois sistemas de classificação, as formas I, TT e DT são geralmente equivalentes à hanseníase PB e as formas DV, DD e V correspondem à hanseníase MB. Em países desenvolvidos, como o Japão, o sistema de classificação de Ridley-Jopling é o mais usado para diagnóstico (SASAKI et al., 2001; OMS, 2008).

Dessa forma, o diagnóstico da hanseníase mais utilizado baseia-se na clínica, sendo confirmado pela baciloscopia. Outros exames podem ser necessários como o exame histopatológico da pele, biópsia do nervo, a reação de Mitsuda e testes sorológicos (SASAKI et al., 2001).

O exame histopatológico da pele é importante para diminuir dúvidas no diagnóstico, bem como para a classificação da doença. Histologicamente, a presença de inflamação neural diferencia a hanseníase de outras desordens granulomatosas. A biópsia de nervo é sempre indicada em caso de dúvidas quanto ao diagnóstico com outras neuropatias (BRITTON e LOCKWOOD, 2004).

A baciloscopia é o exame complementar mais útil no diagnóstico, sendo de fácil execução e baixo custo. Sua alta especificidade permite a identificação de pacientes com maior potencial de infectividade e aqueles com maior risco de reincidência. A coleta é feita nos lóbulos das orelhas, cotovelos e em lesão suspeita. A coloração é feita pelo método de Ziehl-Neelsen, sendo o resultado apresentado como índice baciloscópico (BRITTON e LOCKWOOD, 2004).

A mitsudina, nome adotado no Brasil para a lepromina, ainda é muito utilizada na Região Norte brasileira. Consiste de uma injeção intradérmica de bacilos de Hansen inativados pelo calor, extraídos mecanicamente de hansenomas de pacientes virgens de tratamento ou de tecidos de tatus infectados pelo *M. leprae*. A reação é considerada positiva com o aparecimento de uma infiltração fraca, pápula ou nódulo com mais de três milímetros de diâmetro. Isso ocorre devido aos bacilos desta suspensão serem fagocitados pelos macrófagos, que em seguida se transformam em células epitelióides. Dessa forma, a reação de Mitsuda é negativa em pacientes V, positiva em pacientes TT, fracamente positiva em pacientes dimorfos e variada no grupo com a forma indeterminada. Em outras palavras, a reação positiva somente indica que os macrófagos de um indivíduo são capazes de destruir tanto os bacilos de Hansen mortos quanto vivos, não sendo muito útil no diagnóstico da doença. Este teste é usado na classificação da doença e na definição do prognóstico, portanto não empregado no diagnóstico (BEIGUELMAN, 2002; SCOLLARD et al., 2006).

A aplicação do teste sorológico para detecção de anticorpos antiPGL-I constitui

mais um recurso diagnóstico em hanseníase, principalmente nas formas multibacilares. As indicações mais precisas seriam para o diagnóstico de infecção subclínica, mapeamento soro-epidemiológico, acompanhamento terapêutico e detecção precoce de recidiva da doença. Estudos têm documentado a relação entre os níveis de endemicidade da hanseníase na população e soroprevalência em diferentes partes do mundo. Assim, o rastreamento de contatos de hanseníase, mediante a sorologia em área de alta endemicidade, pode ser útil nas medidas de controle da moléstia (SASAKI et al., 2001; SCOLLARD et al., 2006; NAGAO-DIAS et al., 2007).

O estudo do DNA utilizando a técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) tem sido utilizado para o diagnóstico molecular do *M. leprae*, pois permite detectar a presença do bacilo mesmo que esse esteja em pequenas quantidades (**DONOGHUE et al., 2001**).

O desenvolvimento da PCR representou uma oportunidade para uma detecção sensível, específica e rápida do *M. leprae* (SCOLLARD et al., 2006). Na literatura existem várias seqüências alvos para PCR e sondas específicas de DNA para *M. leprae* como os genes codificadores do antígeno 36-kDa (YOON et al., 1993; WIT et al., 1991), antígeno 18-kDa (YOON et al., 1993; WILLIAMS et al., 1990), antígeno 65-kDa (YOON et al., 1993; PLIKAYTIS et al., 1990) e seqüências repetitivas do *M. leprae* (YOON et al., 1993; WOODS et al., 1990). A maioria mostrou uma grande sensibilidade da PCR, pois de um a cem microorganismos por amostras foram detectados por este método (**DONOGHUE et al., 2001**).

O tratamento da hanseníase compreende a quimioterapia intensiva, supressão dos surtos reacionais, prevenção de incapacidades físicas, reabilitação física e psicossocial. O esquema terapêutico depende da classificação final do caso. As drogas utilizadas são a rifampicina, dapsona e clofazimina. O fornecimento do medicamento é gratuito no Brasil. Há também tratamentos alternativos que utilizam o esquema rifampicina, ofloxacina, minociclina para tratamento de lesão única de pele em pacientes paucibacilares (SCOLLARD et al., 2006; OMS, 2008).

5 | RESPOSTA IMUNOLÓGICA

A hanseníase é uma doença em que as manifestações clínicas são associadas a diferentes níveis da resposta imune na infecção por *M. leprae* (ARAÓZ et al., 2006).

No local de invasão do *M. leprae* no hospedeiro, as células dendríticas (CD) podem ser as primeiras células a encontrar o bacilo. Essas células têm-se apresentado muito eficazes como células apresentadoras de antígenos (APCs) do *M. leprae*. A fagocitose do bacilo pelas CDs e a subsequente produção local de citocinas podem regular a inflamação e estimular a imunidade adaptativa mediada por células dentro de uma resposta Th1 ou Th2 contra o *M. leprae*. As células de Langerhans são um tipo de CDs que iniciam a resposta imune na pele. Pacientes V têm significativamente

menos células de Langerhans na pele do que pacientes TT (MAEDA et al., 2003; BARKER et al., 2006).

Os receptores Toll-like (TLR) são cruciais para o reconhecimento de patógenos microbianos por macrófagos e CDs durante a imunidade inata. Os TLRs são proteínas transmembranas filogeneticamente conservadas. A observação de amostras de biópsias de pacientes com hanseníase tem revelado que monócitos e células dendríticas nas lesões tuberculóides expressam receptores Toll-like TLR1 e TLR2 mais fortemente do que nas lesões lepromatosas. O perfil de citocinas presentes nas lesões parece também estar correlacionado com os TLRs; citocinas tipo Th1 são associadas com ativação de TLR1 e TLR2 e citocinas tipo Th2 são associadas com inibição da ativação desses receptores. A estimulação dos TLRs também ativa o fator de transcrição nuclear NF- κ B, o qual modula a transcrição de alguns genes da resposta imune (KRUTZIK et al., 2003; BARKER et al., 2006).

O aspecto protetor da imunidade mediada por células em pacientes paucibacilares é definido com o controle da multiplicação dos bacilos. Lesões de pacientes TT exibem, na maior parte, células CD4+ auxiliares com a razão CD4+/CD8+ de 1,9:1, visto que essa razão em sangue periférico normal é de 2:1. Nas lesões de pacientes TT as células CD4+ estão distribuídas em toda a lesão, enquanto as células CD8+ estão localizadas na periferia dessas lesões. Em contraste, lesões de pacientes V apresentam uma razão CD4+/CD8+ de 0,6:1 e as células CD8+ estão distribuídas em toda a lesão em vez de somente na periferia (WALKER et al., 2006; BARKER et al., 2006).

Antígenos não peptídicos podem ser apresentados às células T por uma molécula humana CD1b. Estudos “*in vitro*” e “*in vivo*” têm indicado um importante papel para o sistema CD1 de apresentação de antígenos lipídicos micobacterianos na imunidade contra o *M. leprae*. Em pacientes com hanseníase foram encontradas menos células CD1+ em lesões de pacientes V. Diferentemente, em pacientes TT houve um aumento do número de células CD1+ nas lesões granulomatosas, indicando uma correlação entre a expressão de CD1+ e uma imunidade efetiva contra o *M. leprae*. A maioria das células CD1+ foi identificada como uma população de células dendríticas CD83+ e pesquisas “*in vitro*” que estudaram a função apresentadora de antígeno de células CD1+ CD83+ mostraram que essas células são eficientes APCs para células T CD1-restritas (SIELING et al., 2000; ROSAT et al., 1999; HASHIMOTO et al., 2002). Este é o único caminho de apresentação de antígenos diferente da via clássica, através de moléculas MHC, na defesa do hospedeiro (SASAKI et al., 2001).

Chiplunkar et al. (1990) estudaram que células NK são recrutadas em lesões de pacientes lepromatosos tratados com IL-2, sendo responsáveis por uma subsequente diminuição local do número de bacilos. A citotoxicidade de células NK e sua maior atividade quando estimulada por IL-2 não é específica, mas é diretamente contra macrófagos e células de Schwann infectados (CHIPLUNKAR et al., 1990).

Após a fagocitose de microorganismos pelo macrófago, ocorre um estouro

oxidativo em que há um grande aumento no consumo de oxigênio catalisado por NADPH oxidase e a produção de ânion superóxido. Outros reativos intermediários do oxigênio, incluindo o peróxido de hidrogênio, o radical hidroxila são gerados posteriormente. Entretanto, Holzer et al. (1986) demonstraram que o *M. leprae* é apenas um fraco estimulador de radicais oxidativos, possivelmente devido a uma diminuição da produção do ânion superóxido pelo glicolípido-fenólico I (PGL-I) (HOLZER et al., 1986; BARKER et al., 2006).

O macrófago é a célula hospedeira primária do *M. leprae*. Na ausência de uma resposta imune adaptativa efetiva, este bacilo pode se multiplicar no macrófago, atingindo 100 bactérias por célula. “*In vitro*” o *M. leprae* pode sobreviver no macrófago em um estado metabolicamente ativo por semanas, estimulado por IL-10 e cultivado a 33°C (HAGGE et al., 2004). Assim, Sibley et al. (1987) demonstraram que a fusão do fagossoma com o lisossomo no macrófago foi bloqueada pelo *M. leprae* e no macrófago ativado, os complexos fago-lisossomos continham bacilos vivos (SIBLEY et al., 1987).

A imunidade humoral é característica das formas multibacilares (V e DV) que exibem altos níveis de anticorpos para antígenos específicos do *M. leprae* como o PGL-I, 18-, 30- e 36-kDa, sem contudo conferir proteção significativa, pois o indivíduo apresenta disseminação bacilar. Nas formas V e DV há aumento de IgG e IgE, aumento de linfócitos B no sangue periférico e os anticorpos específicos anti-PGL-I são predominantemente da classe IgM. Complexos imunes consistindo de anticorpos específicos para o *M. leprae* têm sido implicados na patogênese de exacerbações agudas da hanseníase como na reação do eritema nodoso leproso (BJORVATN et al., 1976; SMITH, 1992; MOET et al., 2004; IYER et al., 2007).

Existem diversos antígenos micobacterianos disponíveis para a pesquisa de anticorpos no sangue de pacientes V, porém o mais estudado é o PGL-I (IYER et al., 2007). O PGL-I é um antígeno da parede micobacteriana pertencente ao grupo dos antígenos frouxamente ligados, cuja extração é possível com solventes do tipo clorofórmio e metanol. Trata-se de um micosídeo específico da parede celular do *M. leprae*, cuja molécula é composta de um esqueleto de fitiocerol, com duas cadeias laterais de ácidos micocerosídicos, ligado por radical fenólico a uma estrutura trissacarídea. Outras espécies micobacterianas possuem antígenos glicolípídios, mas eles diferem entre si por sua porção de carboidrato, que é o determinante antigênico da molécula (YOUNG et al., 1983).

O paradigma Th1 e Th2, sobre o entendimento da regulação da resposta imune na hanseníase, resultou da análise do padrão de citocinas produzido por células T CD4+ e afirma que Th1 promove uma resposta imune celular, enquanto Th2 uma resposta humoral. Isso tem oferecido hipóteses para explicar a diferença entre as formas tuberculóide e virchowiana (BELGAUMKAR et al., 2007).

Linfócitos T CD4+ (auxiliares) são subdivididos em Th1 (células T *helper* 1) e Th2, com atividades imunorreguladoras específicas, que são mediadas pelas citocinas. A subpopulação Th1 produz as citocinas IL-2 (interleucina-2), IFN γ (interferon- γ) e

TNF α (fator de necrose tumoral- α), responsáveis pela manutenção da resposta imune celular. A IL-2 ativa receptores dos linfócitos CD4+, estimulando a formação de clones celulares, responsáveis pela manutenção da produção de citocinas e, paralelamente, estimulam células NK, que tem ação de potencializar uma maior produção de IFN γ . O IFN γ age sobre macrófagos, estimulando a fagocitose e os mecanismos de ativação celular, levando a maior produção de TNF α , que incrementa a ativação macrofágica, atuando através de um mecanismo sinérgico cíclico (ANTAS et al., 2004; BARKER et al., 2006).

A subpopulação Th2 produz as citocinas IL-4, IL-5 e IL-10. A IL-4 e IL-10, que são supressoras da atividade macrofágica, produzem bloqueio da estimulação de macrófagos, com o conseqüente desvio da resposta imunológica. Adicionalmente, IL-4 estimula linfócitos B, que se tornam produtores de imunoglobinas e mastócitos, que passam a produzir mais IL-4, incrementando a resposta supressora macrofágica (ALCAIS et al., 2005; RADA et al., 2005).

Em um estudo pioneiro para a detecção da citocina TNF α na hanseníase, foi observado que os níveis dessa citocina são mais altos no soro de doentes tuberculóides do que em soro de virchowianos, sugerindo que a destruição do *M. leprae* e a formação de granuloma estão associadas à presença de TNF α . Esse estudo também caracterizou o TNF α como a citocina envolvida na defesa, por ativação macrofágica, mas se produzida em altos níveis, contribui com os danos teciduais e na reação inflamatória do eritema nodoso, compromete acentuadamente o estado geral do paciente (SILVA et al., 1989; VANDERBORGHT et al., 2004).

Quando foi investigado, em alguns estudos, o perfil de algumas citocinas dentro do espectro da hanseníase, observou-se que as concentrações de IL-1, IL-6, TNF α e IFN γ foram maiores nas formas tuberculóides e dimorfas-tuberculóides, enquanto as outras formas dimorfas e virchowiana apresentaram níveis baixos dessas citocinas, correlacionados com altas concentrações de IL-4 e IL-10 (REYNARD et al., 2003; ANTAS et al., 2004; ALCAIS et al., 2005; SCOLLARD et al., 2006; FULYA et al., 2006). A IL-4 e IL-10 são citocinas relacionadas à depressão da resposta imunológica. Sendo a IL-10 relacionada à inibição da proliferação de células T e da liberação de citocinas com propriedades anti-bacterianas (GOULART et al., 2002; MALHOTRA et al., 2005a; HENAO et al., 2006). A IL-6 atua sobre o hepatócito, estimulando a produção das proteínas da reação inflamatória, entre elas a proteína-C-reativa. A IL-6 também participa na diferenciação e na maturação das células B em células secretoras de anticorpos (RADA et al., 2005).

As alterações imunológicas, avaliadas no sangue periférico ou no sobrenadante de culturas, foram relacionadas com os resultados de um estudo imuno-histoquímico, demonstrando que as formas altamente bacilíferas (DV e V) cursam com elevação acentuada da citocina TGF β (fator transformador de crescimento- β) e de células T CD8+ (citotóxico) no infiltrado inflamatório. Nas formas de resistência (TT e DT), entretanto, foi observado número elevado de células CD4+ e ausência de TGF β . Essa

citocina tem ação supressora sobre macrófagos, inibe a produção de TNF α e diminui a produção de IFN γ , dessa forma podendo contribuir para a perpetuação da infecção (WARWICK-DAVIES et al., 1995)

6 | SUSCEPTIBILIDADE GENÉTICA

Até a descoberta do agente causador da hanseníase em 1874 por Armauer Hansen, acreditava-se que essa doença era de caráter hereditário. Posteriormente, dados de estudos com famílias e com gêmeos, aliados aos fatos de que somente uma parcela de indivíduos infectados adoecem e que a prevalência é dependente da etnia, reforçaram novamente a teoria de susceptibilidade genética para a doença (BEIGUELMAN, 1968; FITNESS et al., 2002).

Estudos sobre os mecanismos imunológicos envolvidos na hanseníase revelam uma dicotomia na resposta que dirige para os padrões Th1 e Th2, os quais se refletem nas diferentes formas clínicas da doença. Adicionalmente, a anergia ao *M. leprae* observada em pacientes é específica. Neste contexto pode-se concluir que além dos fatores ambientais que determinam a doença, fatores genéticos, humanos e micobacterianos são importantes na interação patógeno-hospedeiro. Dessa forma, a hanseníase é uma doença de trato complexo com a interação de diversos fatores genéticos e adquiridos definindo sua ocorrência (MODLIN, 1994, COOKE e SIDDIQUI, 2004; SCHURR et al., 2006).

O mapeamento do genoma humano tem possibilitado a associação de “*single nucleotide polymorphisms*” ou polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs) com susceptibilidade a doenças. A hipótese da susceptibilidade genética tem sido corroborada recentemente por achados positivos de associação de alelos de risco para a hanseníase (MIRA, 2006; HENAO et al., 2006; SCHURR et al., 2006).

Mira et al. (2003) mapearam um locus no cromossomo 6, região q25-q26, de 197 famílias vietnamitas e encontraram uma associação significativa entre hanseníase e 17 marcadores localizados dentro do gene PARK2/PACRG (MIRA et al., 2003). O gene PARK2 codifica a proteína E3 ubiquitina-ligase que é envolvida na entrega de proteínas poliubiquitinadas para o complexo proteassoma. Mutações nesse gene causam a doença de Parkinson. A função do gene PACRG não é conhecida, mas também foi associada ao sistema ubiquitina-proteassoma (MIRA et al., 2004). Esse sistema está relacionado à degradação intracelular de proteínas. Estudos têm indicado que esta via regula o processamento de antígenos protéicos dentro de macrófagos, desse modo podendo afetar a apresentação de antígenos aos linfócitos e conseqüentemente afetando a resposta imune. E3 ubiquitina-ligases foram relacionadas com regulação da imunidade inata contra o *M. leprae* (MUELLER, 2004; WATTS, 2004; SCHURR et al., 2006).

Estudos mostraram que o alelo T do SNPs PARK2_e01(-2599) e do 28 kb_

target_2_1 foram significativamente associados com susceptibilidade à hanseníase, pois ocorreu maior prevalência do alelo T nos pacientes com hanseníase (MIRA et al., 2003; MALHOTRA et al., 2006).

O gene NRAMP1 (gene da proteína 1 do macrófago associado à resistência natural) está localizado no cromossomo humano 2, na região q35. Ele codifica a proteína humana Nramp1 integral de membrana, que é encontrada exclusivamente no compartimento lisossomal de monócitos e macrófagos. O NRAMP1 regula a ativação de macrófagos em infecções e doenças auto-imunes, pois é responsável pelo transporte de cátions como o ferro (2+), o zinco (2+), e o magnésio (2+) do citosol para o lisossomo, permitindo assim, a geração de radicais antimicrobianos e a fusão do lisossomo com o fagossomo (COOKE et al., 2004).

Mais de dez sítios polimórficos têm sido descritos no gene NRAMP1. Na região promotora desse gene os polimorfismos são funcionais, uma vez que afetam a expressão da proteína Nramp1. Estudos relatam o envolvimento de polimorfismos no gene NRAMP1 com o risco de desenvolvimento da hanseníase e com a habilidade ou inabilidade do indivíduo de desenvolver uma resposta granulomatosa ao teste de Mitsuda. Em um estudo feito no Brasil, genótipos específicos da região promotora (GT) n do NRAMP1 foram relacionados com alto risco de desenvolvimento da hanseníase (MEISNER et al, 2001; FERREIRA et al., 2004; TOSH et al., 2006).

A entrada do *M. leprae* no macrófago é seletivamente mediada pelos receptores do complemento, CR1 e CR3, os quais se ligam a componentes do complemento ativados sobre a superfície do *M. leprae* pelo seu antígeno específico PGL-I. Proteínas micobacterianas são processadas para produzir fragmentos, os quais são apresentados sobre a superfície de macrófagos, em associação com moléculas da classe II do HLA (antígeno leucocitário humano). Este requerimento para o reconhecimento de peptídeos estranhos em associação com HLA do hospedeiro evidencia a associação de certos fenótipos de HLA com hanseníase. Estudos familiares têm apontado para a associação das regiões gênicas do HLA com a hanseníase. O refinamento desses estudos levou a associação dos loci HLA-DQB1, HLA-DQA1, HLA-DRB1, HLA-DR2e HLA-DQw1 com a doença. Em relação às formas clínicas, os loci HLA-DR2, HLA-DR3 e HLA-DQw1 foram relacionados com a hanseníase tuberculóide, enquanto DR2, DRw8, DQw1 foram associados com a forma virchowiana (FITNESS et al., 2002; HEGAZY et al., 2002; MIRA et al., 2003; MILLER et al., 2004; SINGH et al., 2007).

Shaw e colaboradores (2001) associaram os alelos HLA-DQB1*0201, HLA-DQA1*0201 e HLA-DRB1*7 com proteção e HLADQB1*0501, HLA-DQA1*0101 e HLA-DR1*1 com susceptibilidade à hanseníase. Vanderborght et al. (2007) avaliaram especificamente a contribuição do locus HLA-DRB1 na população brasileira e vietnamita. Foram encontradas associações dos alelos HLA-DRB1*10 e HLA-DRB1*04 com susceptibilidade e proteção à hanseníase, respectivamente, em ambas as populações estudadas. Entretanto, nenhuma associação significativa com a forma clínica da doença foi descrita neste estudo. Mas em um estudo feito na população da Argentina,

Motta et al. (2007) atribuíram papel protetor aos alelos HLA-DQB1*0201/0202/023 contra a forma multibacilar (SHAW et al., 2001; VANDERBORGHT et al., 2007; MOTTA et al., 2007).

A contribuição de moléculas de classe I do HLA para o desenvolvimento da hanseníase também tem sido avaliada. Na Índia, a freqüência de HLA-A2, HLA-A11, HLA-B40 e HLA-Cw7 apareceram aumentadas entre os pacientes hansenianos, enquanto que as de HLA-A28, HLA-B12, HLA-B15 e HLA-Cw3 apareceram diminuídas, já as freqüências dos genótipos A*1102-B*4006-Cw*1502; A*0203-B*4016-Cw*0703; A*11-B*40 estiveram aumentadas nos pacientes multibacilares em comparação aos controles (SHANKARKUMAR, 2004).

O gene altamente variável relacionado à cadeia MHC de classe I A (MICA) também tem sido associado à hanseníase. Esse gene codifica polipeptídios que são expressos na superfície de células em resposta a infecções e são reconhecidos por células T e células NK através do receptor NKG2D para aumentar a ativação dessas células que contribuem para a defesa contra micobactérias. O alelo MICA*5A5.1 foi associado com susceptibilidade à hanseníase, pois codifica uma proteína sem uma cauda citoplasmática e dessa forma pode fornecer um possível mecanismo imunológico defeituoso contra micobactérias. No entanto, em um outro estudo MICA*5A5.1 foi relacionado com proteção contra a forma multibacilar da hanseníase (WANG et al., 1999; TOSH et al., 2006).

Em um estudo feito por Siddiqui et al. (2001) com 244 famílias no sul da Índia revelou significativa ligação de marcadores no cromossomo 10p13 (banda 13 do braço curto do cromossomo 10) com suscetibilidade à hanseníase. A maioria dos pacientes nessas famílias apresentava hanseníase tuberculóide, não ficando claro se os loci que foram identificados estavam associados à suscetibilidade à hanseníase ou apenas à forma tuberculóide. A constatação de uma forte ligação entre a região cromossômica 10p13 e a hanseníase paucibacilar, mas não à hanseníase por si ou à outras formas clínicas da doença, foi confirmado por um segundo estudo realizado por Mira et al. (2003) em uma população vietnamita. Outras regiões cromossômicas têm sido estudadas como a 20p12 relacionada com a resistência à hanseníase e a 17q11-q21 vinculada à susceptibilidade à hanseníase (SIDDIQUI et al., 2001; MIRA et al., 2003; MILLER et al., 2004).

A ninjurina é uma proteína expressa em diversos tecidos embrionários e adultos, entre eles os nervos periféricos onde promove a adesão entre células de Schwann. Esta molécula é codificada pelo gene NINJ1, o qual tem a expressão aumentada nas células de Schwann após a ocorrência de dano neural, sugerindo um papel dessa molécula na regeneração do tecido nervoso. Em um estudo recente, Cardoso et al. (2007) associaram a presença do alelo ala110 do polimorfismo asp110ala no gene NINJ1 com níveis menores de mRNA para ninjurina e com a ocorrência de dano neural na hanseníase, sendo o risco para dano neural dependente do número de alelos presentes no indivíduo (CARDOSO et al., 2007).

O transportador associado com o processamento de antígeno (TAP) é uma proteína composta por dois polipeptídeos, TAP1 e TAP2. Seus respectivos genes, localizados no cromossomo 6p21, encontram-se dentro da região MHC classe II entre o HLA-DP e -DQ. O gene TAP2 codifica a cadeia 2 da proteína transportadora associada ao processamento antigênico que atua na translocação de peptídeos do citosol para o retículo endoplasmático e na ligação de peptídeos ao MHC de classe I. São relatados vários polimorfismos desse gene que em combinação, originam diferentes alelos (A-H) que podem diferir quanto à capacidade de apresentar antígenos via MHC de classe I. Evidências do envolvimento dos genes TAP na susceptibilidade à hanseníase foram encontradas através de um estudo com 50 pacientes com hanseníase tuberculóide e 40 controles saudáveis no Norte da Índia. O TAP 2-B foi significativamente mais encontrado nos pacientes com hanseníase tuberculóide quando comparado aos controles saudáveis (76% e 47,5%, respectivamente), tendo isso particularmente ocorrido em pacientes positivos para o HLA-DR15 (RAJALINGAM et al., 1997; FITNESS et al., 2002).

A forma ativa da vitamina D (1,25 diidroxivitamina D3) é um hormônio que, além de regular o metabolismo do cálcio, exerce um papel imunomodulador por meio da ligação ao seu receptor nuclear VDR em monócitos, macrófagos e linfócitos ativados. Essa interação leva à supressão da transcrição de vários genes nestas células, como IL12 e IFN γ , bem como à expressão de HLA-DR. Nos macrófagos, ocorre aumento da sua diferenciação e citotoxicidade, porém ocorre diminuição de suas funções como célula apresentadora de antígeno, levando à diminuição da expressão de antígeno HLA classe II e à inibição da produção de IL-1, IL-6 e TNF α . Assim, esse hormônio, por meio da interação com seu receptor, inibe a produção de citocinas e imunoglobulinas e a proliferação linfocitária. Dessa forma, o VDR apresenta um papel regulador no equilíbrio Th1-Th2, o que poderia influenciar o desfecho da forma clínica de hanseníase. O gene VDR está localizado no cromossomo 12 e quatro polimorfismos foram descritos neste gene de acordo com perfis de restrição que esses criam (HAYES et al., 2003; SCOLLARD et al., 2006).

Na hanseníase, o polimorfismo TaqI no gene VDR tem sido alvo de investigações. Esse polimorfismo trata-se de uma substituição silenciosa de T para C no códon 352 no exon 9 que cria um sítio para a enzima TaqI. Em um estudo indiano, o genótipo TT foi associado com a forma virchowiana da hanseníase, enquanto o CC foi associado à forma tuberculóide. Nesse estudo a resistência à hanseníase foi associada ao genótipo heterozigoto. Na população de Malauí, o genótipo CC foi associado à susceptibilidade à hanseníase por si, entretanto, a composição do grupo de casos estudado foi predominantemente paucibacilar. Adicionalmente, em um estudo mais recente o genótipo TT foi mais encontrado em pacientes hansenianos do que em controles saudáveis. Estes dados permitem a especulação de que a heterozigotidade para este polimorfismo estaria associada ao melhor equilíbrio entre as respostas Th1-Th2 (ROY et al., 1999; FITNESS et al., 2004; GOULART et al., 2006).

OTLR2 está envolvido na resposta imune inata à antígenos da parede do *M. leprae*, ativando macrófagos e induzindo a produção inicial de IL-12 e o estabelecimento de respostas do tipo Th1. Este receptor necessita do TLR1 ou TLR6 como co-receptores para que haja especificidade em relação ao ligante. Assim, o heterodímero TLR1/TLR2 também pode ativar a resposta imune frente aos antígenos micobacterianos. A expressão de TLR1 e TLR2 tem sido demonstrada nas lesões de pele de pacientes com hanseníase. A ativação do TLR2 pode induzir a apoptose de células de Schwann contribuindo para a lesão neural associada à doença (MALHOTRA et al., 2005b; BOCHUD et al., 2008).

Evidências que variações genéticas dos TLRs podem estar envolvidas no aumento da susceptibilidade à hanseníase foram obtidas por Kang e Chae (2001). Neste estudo foi descrito uma substituição C para T do nucleotídeo 2029 do gene TLR2 e foi observada uma forte associação entre esse polimorfismo e a ocorrência de hanseníase multibacilar. Em 2005, Malhotra et al. contestaram o estudo de Kang e Chae (2001) e atribuíram este equívoco à existência de uma região homóloga ao exon3 do gene TLR2 (pseudogene), também amplificada pelos primers empregados por Kang e Chae. Recentemente, Bochud et al. (2008) descreveram a associação do polimorfismo 597 C—T e de uma região de microssatélite do gene TLR2 com aumento e diminuição do risco de reação reversa, respectivamente (KANG e CHAE, 2001; MALHOTRA et al., 2005b; BOCHUD et al., 2008).

Em outro estudo, Johnson et al. (2007) descreveram a associação de um polimorfismo no gene TLR1 com resistência à hanseníase. Esse trata de uma substituição T para G, no nucleotídeo 1805, que leva à troca de isoleucina para serina no resíduo 602. Funcionalmente, a resistência à hanseníase conferida pelo alelo 602S pôde ser explicada pela menor expressão do receptor na superfície celular bem como pela responsividade diminuída a diversos antígenos associada a esta variante, o que pode sugerir que o sistema TLR seja parte dos mecanismos de escape do *M. leprae* (JOHNSON et al., 2007).

A lectina ligante de manose (MBL) liga-se a resíduos de manose e N-acetilglicosamina presentes na superfície de bactérias e fungos, o que resulta na ativação do sistema complemento, opsonização e fagocitose. Pelo fato de o *M. leprae* ser um parasita intracelular obrigatório que depende da fagocitose para penetrar nas células do hospedeiro, a redução nos níveis de MBL pode conferir alguma proteção contra a hanseníase (DORNELLES et al., 2006; MESSIAS-REASON et al., 2007). Fitness et al. (2004) compararam a frequência do polimorfismo 239G—A no exon 1 do gene MBL2 entre pacientes com hanseníase e controles, mas não encontraram nenhuma associação, entretanto este SNP não leva a diminuição na expressão da proteína. Em um outro estudo Dornelles et al. (2006) relataram que baixos níveis de MBL conferem proteção contra a hanseníase virchowiana. Em 2007, Messias-Reason et al., por sua vez, verificaram diferenças na frequência de polimorfismos no exon 1 do gene MBL2 entre pacientes e controles e observaram uma maior frequência

de genótipos relacionados com baixa produção de MBL nos pacientes tuberculóides em comparação com virchowianos (FITNESS et al., 2004; DORNELLES et al., 2006; MESSIAS-REASON et al., 2007).

As citocinas são proteínas chaves na regulação da resposta imune na hanseníase. Pesquisas sugerem que a produção de citocinas no hospedeiro é geneticamente determinada. Estudos em indivíduos saudáveis têm demonstrado diferenças estáveis na produção de citocinas e têm relacionado essas diferenças com variações herdadas nos genes que codificam as citocinas. Devido as citocinas não serem expressas espontaneamente e terem de ser sintetizadas em resposta a algum estresse celular, como patógenos, SNPs na região promotora de citocinas podem ter conseqüências. Dessa forma, a variabilidade genética de citocinas subjaz à complexidade de diferenças interindividuais na resposta imune à patógenos (KNIGHT, 2001; LEE et al., 2003, RIVERA-CHAVEZ et al., 2003).

Os SNPs na região promotora do gene do TNF α , com potencial para alteração na produção desta proteína, têm sido de interesse na investigação dos determinantes da susceptibilidade genética para hanseníase (VANDERBORGHT et al., 2004; VEJBAESYA et al., 2007). O polimorfismo detectado na posição -308 (G/A) na região promotora do gene do TNF α foi o primeiro a ser associado a doenças, porém permanece controverso na hanseníase. Em um estudo realizado por Blackwell (1998) esse polimorfismo apresentou significativa associação com a hanseníase (BLACKWELL, 1998). Também foi encontrada associação entre o alelo -308A deste SNP e a hanseníase multibacilar em estudos indiano e tailandês (ROY et al., 1997; VEJBAESYA et al., 2007). Contrariamente, em estudos brasileiros este alelo foi associado à resistência a esta forma clínica de hanseníase (SANTOS et al., 2002; VANDERBORGHT et al., 2004). No entanto, Levee et al. (1997) não encontraram associação desse SNP no gene TNF α com a hanseníase em estudo com famílias na Polinésia Francesa (LEVEE et al., 1997). A implicação funcional desse polimorfismo ainda é controversa; alguns estudos indicam que a presença do alelo A resulta em maior produção de TNF α , enquanto outros não indicam relevância funcional do mesmo (BRINKMAN et al., 1995; WILSON et al., 1997). Em um amplo estudo de genes candidatos de susceptibilidade à hanseníase, não foi encontrada a associação de quatro polimorfismos (-238A→G, -308G→A, -376G→A e -863C→A) na região promotora do gene TNF com a hanseníase (FITNESS et al., 2004).

Os SNPs nas regiões promotoras e codificadoras dos genes envolvidos no eixo IL-12/IL-23/IFN γ que dirigem o perfil de resposta para Th1, como os genes IL12B, IL12RB1, IFNG, IFNGR1 e IFNGR2, podem influenciar a ocorrência de doenças infecciosas, pois IL-12 e IL-23 são produzidas por macrófagos e células dendríticas após o reconhecimento de patógenos e estimulam a produção de IFN γ em linfócitos T CD4+ e células NK, dirigindo a resposta imune para um padrão Th1. IL-12 e a IL-23 são heterodímeros e compartilham a subunidade p40, codificada pelo gene IL12B. A ação destas citocinas se dá por meio do reconhecimento desta subunidade pela cadeia β 1,

presente nos complexos receptores de IL-12 e IL-23 e codificada pelo gene IL12RB1 (LANGRISH et al., 2004).

Um estudo do polimorfismo no gene IL12B, na posição 16974 da região 3' UTR, mostrou que indivíduos homocigotos CC apresentavam maior produção de IL-12 pós-estímulo com LPS e PPD do que os heterocigotos AC e homocigotos AA (YILMAZ et al., 2005). No entanto, Morahan et al. (2007) estudaram este SNP e constataram que indivíduos com hanseníase apresentavam maior frequência de genótipo associado à maior expressão de IL12B (MORAHAN et al., 2007). Quanto ao gene IL12RB1, dois polimorfismos no exon 7 (641A/G e 684C/T) e dois no exon 10 (1094T/C e 1132G/C) foram estudados e o genótipo 641G-1094C-1132C foi associado à ocorrência de tuberculose (AKAHOSHI et al., 2003). No entanto, em um outro estudo não foi encontrado esta mesma correlação estudando a hanseníase virchowiana na população coreana (LEE et al., 2003).

O IFN γ é o principal produto das respostas Th1. Assim, deficiências na sua produção ou sinalização, via receptores IFNGR1 ou IFNGR2, são causas de infecções por patógenos intracelulares (DOFFINGER et al., 2000).

A deficiência de receptor de IFN γ foi a primeira desordem descrita na via das citocinas tipo-1 que predispõem a infecções por micobactérias não patogênicas. Contudo, Lee et al. (2003) estudaram os polimorfismos 83 G/A e 1443 T/C no receptor 1 do IFN γ (IFNGR1), mas não encontraram nenhuma associação com a susceptibilidade à hanseníase (LEE et al., 2003). Em um estudo conduzido por Reynard et al. (2003), foi demonstrado que o grupo de pacientes virchowianos apresentava maior frequência de alelos para os microsátélites mais longos de IFN γ com cinco, seis ou sete alelos. A partir disso, foi especulado que alelos de microsátélites mais longos são associados ao desenvolvimento da hanseníase por afetar diretamente a produção de IFN γ . É possível que esses alelos estejam ligados a um desequilíbrio com alelos de outros loci diretamente envolvidos na regulação da produção do IFN γ , assim afetando a resposta ao *Mycobacterium*. Os tamanhos dos microsátélites podem influenciar diretamente a transcrição do gene e alterar a produção de IFN γ (REYNARD et al., 2003). O alelo T do polimorfismo +874 T \rightarrow A, no intron 1, tem sido correlacionado com alta produção de IFN γ e resistência à tuberculose. Contudo, este efeito protetor não foi observado para hanseníase na população de Malauí (LOPEZ-MADERUELO et al., 2003; ROSSOUW et al., 2003, FITNESS et al., 2004).

Estudos têm sugerido que 75% da variação na produção de IL-10 seja geneticamente determinada e que este controle ocorre em nível transcricional. A região promotora deste gene é polimórfica, contendo regiões de microsatélite e SNPs nas posições -592, -819, -1082, -2763, -2849 e -3575. O genótipo -1082A/-819T/-592A foi associado à atividade transcricional mais baixa do que o genótipo -1082G/-819C/-592C, enquanto o genótipo ATA/ATA foi associado com baixa produção da citocina em cultura de PBMC estimulada com LPS. Adicionalmente, foi observado que o alelo -1082G é associado à alta produção desta citocina “*in vivo*” e “*in vitro*” (TURNER et al.,

1997; CRAWLEY et al., 1999; GIBSON et al., 2001).

Estudos com três populações revelaram que genótipos formados por SNPs na região promotora do gene IL10 possuem papel na susceptibilidade à hanseníase. Moraes et al. (2004) demonstraram que o genótipo -3575A/-2849G/-2763C confere resistência, enquanto o genótipo -3575T/-2849A/-2763C confere susceptibilidade à hanseníase, sem apresentar correlação significativa com a forma clínica (MORAES et al., 2004). Na população indiana, Malhotra et al. (2005a) descreveram o genótipo -3575T/-2849G/-2763C/-1082A/-819C/-592C conferindo resistência à hanseníase e à forma multibacilar da doença, enquanto o genótipo -3575T/-2849G/-2763C/-1082A/-819T/-592A esteve associado à ocorrência da forma multibacilar (MALHOTRA et al., 2005a). Santos et al. (2002) encontraram, na população do Rio de Janeiro, susceptibilidade à hanseníase associada ao alelo -819 T (SANTOS et al., 2002). Entretanto, na população de Malauí, Fitness et al. (2004) não encontraram associação de nenhum dos SNPs nas posições -592, -819, -1082 com hanseníase. Estas diferenças nos resultados, provavelmente, advêm da diversidade da constituição genética dessas populações (FITNESS et al., 2004).

A IL-6 é importante na resposta imunológica inata inicial contra o *Mycobacterium*, pois está envolvida na estimulação da produção inicial de IFN γ , porém não é essencial para o desenvolvimento de uma imunidade protetora contra o *Mycobacterium*. Um SNP foi descrito no locus do gene da IL-6 na posição -174, sendo uma substituição G por C capaz de afetar os níveis séricos de IL-6 (FISHMAN et al., 1998). No entanto, Hena et al. (2006) falharam em demonstrar associação desse polimorfismo com a tuberculose e até o momento não foi publicado a associação desse polimorfismo com a hanseníase (HENA et al., 2006).

Estudos têm descrito dois principais SNPs no gene do TGF β . O primeiro SNP na posição -509 C-T ocasiona uma mudança no códon 10 de leucina para prolina. A prolina no resíduo 10 está associada ao aumento da secreção do TGF β . O segundo SNP está localizado na posição +915 G-C, que ocasiona uma mudança no códon 25 de arginina para prolina (PERREY et al., 1998; BATHGATE et al., 2000). Esses SNPs foram estudados em dois trabalhos, os quais concluíram que a distribuição dos alelos para os códons 10 e 25 foram semelhante entre os controles saudáveis e pacientes com tuberculose (NIIMI et al., 2002; HENA et al., 2006).

REFERÊNCIAS

AKAHOSHI, M.; NAKASHIMA, H.; MIYAKE, K.; INOUE, Y.; SHIMIZU, S.; TANAKA, Y.; OKADA, K.; OTSUKA, T.; HARADA, M. **Influence of interleukin-12 receptor beta1 polymorphisms on tuberculosis.** *Hum. Genet.*, v. 112, n. 3, p. 237-243, 2003.

ALCAIS, A.; MIRA, M.; CASANOVA, J. L.; SCHURR, E.; ABEL, L. **Genetic dissection of immunity in leprosy.** *Curr. Opin. Immunol.*, v. 17, n. 1, p. 44-48, 2005

- ANTAS, P. R.; SALES, J. S.; PEREIRA, K. C.; OLIVEIRA, E. B.; CUNHA, K. S.; SARNO, E. N.; SAMPAIO, E. P. **Patterns of intracellular cytokines in CD4 and CD8 T cells from patients with mycobacterial infections.** *Braz. J. Méd. Biol. Res.*, v. 37, n. 8, p. 1119-1129, 2004.
- ARÁOZ, R.; HONORÉ N.; CHO, S.; KIM, J. P.; CHO, S. N.; MONOT, M.; DEMANGEL, C.; BRENNAN, P. J.; COLE, S. T. **Antigen discovery: a postgenomic approach to leprosy diagnosis.** *Infect. Immun.*, v. 74, n. 1, p. 175-182, 2006.
- BARKER, L. P. ***Mycobacterium leprae* interactions with the host cell: recent advances.** *Indian J. Med. Res.*, v. 123, n. 6, p. 748-759, 2006.
- BATHGATE, A. J.; PRAVICA, V.; PERREY, C.; THERAPONDOS, G.; PLEVRIS, J. N.; HAYES, P. C.; HUTCHINSON, I. V. **The effect of polymorphisms in tumor necrosis factor-alpha, interleukin-10, and transforming growth factor-beta1 genes in acute hepatic allograft rejection.** *Transplantation*, v. 69, n. 7, 2000.
- BEIGUELMAN, B. **Some remarks on the genetics of leprosy resistance.** *Acta Genet. Med. Gemellol.*, v. 17, n. 4, p. 584-594, 1968.
- BELGAUMKAR, V. A.; GOKHALE, N. R.; MAHAJAN, P. M.; BHARADWAJ, R.; PANDIT, D. P.; DESHPANDE, S. **Circulating cytokine profiles in leprosy patients.** *Lepr. Rev.*, v. 78, n. 3, 2007.
- BLACKWELL, J. M. **Genetics of host resistance and susceptibility to intramacrophage pathogens: a study of multicase families of tuberculosis, leprosy and leishmaniasis in north-eastern Brazil.** *Int. J. Parasitol.*, v. 28, n. 1, p. 21-28, 1998.
- BRINKMAN, B. M.; ZUIJDEEST, D.; KAIJZEL, E. L.; BREEDVELD, F. C.; VERWEIJ, C. L. **Relevance of the tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) -308 promoter polymorphism in TNF alpha gene regulation.** *J. Inflamm.*, v. 46, n. 1, p. 32-41, 1995.
- BOCHUD, P. Y.; HAWN, T. R.; SIDDIQUI, M. R.; SAUNDERSON, P.; BRITTON, S.; ABRAHAM, I.; ARGAW, A. T.; JANER, M.; ZHAO, L. P.; KAPLAN, G.; ADEREM, A. **Toll-like receptor 2 (TLR2) polymorphisms are associated with reversal reaction in leprosy.** *J. Infect. Dis.*, v. 197, n. 2, p. 253-261, 2008.
- CARDOSO, C. C.; MARTINEZ, A. N.; GUIMARÃES, P. E.; MENDES, C. T.; PACHECO, A. G.; DE OLIVEIRA, R. B.; TELES, R. M.; ILLARRAMENDI, X.; SAMPAIO, E. P.; SARNO, E. N.; DIAS-NETO, E.; MORAES, M. O. **Ninjurin 1 asp110ala single nucleotide polymorphism is associated with protection in leprosy nerve damage.** *J. Neuroimmunol.*, v. 190, p. 131-138, 2007.
- CONCHA, R. M.; COSSIO, T. M. L.; SALAZAR, S. I.; FICH, F. S.; PÉREZ, C. C.; GONZÁLEZ S. B.; **Enfermedad de Hansen: Revisión a propósito de un caso.** *Rev. chil. infectol.*, v.25, n.1, p.64-69, 2008.
- COOKE, G. S.; SIDDIQUI, M. R. **Host genetics and the dissection of mycobacterial immunity.** *Clin. Exp. Immunol.*, v. 135, n. 1, p. 9-11, 2004.
- CRAWLEY, E.; KAY, R.; SILLIBOURNE, J.; PATEL, P.; HUTCHINSON, I.; WOO, P. **Polymorphic haplotypes of the interleukin-10 5' flanking region determine variable interleukin-10 transcription and are associated with particular phenotypes of juvenile rheumatoid arthritis.** *Arthritis Rheum.*, v. 42, n. 6, p. 1101-1108, 1999.
- DOFFINGER, R.; ALTARE, F.; CASANOVA, J. L. **Genetic heterogeneity of Mendelian susceptibility to mycobacterial infection.** *Microbes Infect.*, v. 2, n. 13, p. 1553-1557, 2000.
- DORNELLES, L. N.; PEREIRA-FERRARI, L.; MESSIAS-REASON, I. **Mannan-binding lectin plasma**

levels in leprosy: deficiency confers protection against the lepromatous but not the tuberculoid forms. *Clin. Exp. Immunol.*, v. 145, n. 3, p. 463-468, 2006.

DURÃES, S. M. B.; GUEDES, L. S.; CUNHA, M. D.; CAVALIERE, F. A. M.; OLIVEIRA, M. L. W. D. R. PP007 - **Estudo de 20 focos familiares de hanseníase no município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro.** *An. Bras. Dermatol.*, v. 80, p. 295-300, 2005.

FERREIRA, F. R.; GOULART, L. R.; SILVA, H. D.; GOULART, I. M. **Susceptibility to leprosy may be conditioned by an interaction between the NRAMP1 promoter polymorphisms and the lepromin response.** *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.*, v. 72, n. 4, p. 457-467, 2004.

FISHMAN, D.; FAULDS, G.; JEFFERY, R.; MOHAMED-ALI, V.; YUDKIN, J. S.; HUMPHRIES, S.; WOO, P. **The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis.** *J. Clin. Invest.*, v. 102, n. 7, p. 1369-1376, 1998.

FITNESS, J.; TOSH, K.; HILL, A. V. **Genetics of susceptibility to leprosy.** *Genes Immun.*, v. 3, n. 8, p. 441-453, 2002.

FITNESS, J.; FLOYD, S.; WARNDORFF, D. K.; SICHALI, L.; MWAUNGULU, L.; CRAMPIN, A. C.; FINE, P. E.; HILL, A. V. **Large-scale candidate gene study of leprosy susceptibility in the Karonga district of northern Malawi.** *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 71, n. 3, p. 330-340, 2004.

FULYA, I.; MEHMET, O.; HANDAN, A.; VEDAT, B. **Cytokine measurement in lymphocyte culture supernatant of inactive lepromatous leprosy patients.** *Indian. J. Med. Microbiol.*, v. 24, n. 2, p. 121-123, 2006.

GIBSON, A. W.; EDBERG, J. C.; WU, J.; WESTENDORP, R. G.; HUIZINGA, T. W.; KIMBERLY, R. P. **Novel single nucleotide polymorphisms in the distal IL-10 promoter affect IL-10 production and enhance the risk of systemic lupus erythematosus.** *J. Immunol.*, v. 166, n. 6, p. 3915-3922, 2001.

GOULART, I. M.; PENNA, G. O.; CUNHA, G. **Immunopathology of leprosy: the complexity of the mechanisms of host immune response to *Mycobacterium leprae*.** *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v. 35, n. 4, p. 365-375, 2002.

GOULART, L. R.; FERREIRA, F. R.; GOULART, I. M. **Interaction of TaqI polymorphism at exon 9 of the vitamin D receptor gene with the negative lepromin response may favor the occurrence of leprosy.** *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, v. 48, n. 1, p. 91-98, 2006.

HEGAZY, A. A.; ABDEL-HAMID, I. A.; AHMED, EL-S. F.; HAMMAD, S. M.; HAWAS, S. A. **Leprosy in a high-prevalence Egyptian village: epidemiology and risk factors.** *Int. J. Dermatol.*, v. 41, n. 10, p. 681-686, 2002.

HAYES, C. E.; NASHOLD, F. E.; SPACH, K. M.; PEDERSEN, L. B. **The immunological functions of the vitamin D endocrine system.** *Cell Mol. Biol.*, v. 49, n. 2, p. 277-300, 2003.

HENAO, M. I.; MONTES, C.; PARIS, S. C.; GARCIA, L. F. **Cytokine gene polymorphisms in Colombian patients with different clinical presentations of tuberculosis.** *Tuberculosis (Edinb)*, v. 86, n. 1, p. 11-19, 2006.

IYER, A. M.; MOHANTY, K. K.; VAN EGMOND, D.; KATOCH, K.; FABER, W. R.; DAS, P. K.; SENGUPTA, U. **Leprosy-specific B-cells within cellular infiltrates in active leprosy lesions.** *Hum. Pathol.*, v. 38, n. 7, p. 1065-1073, 2007.

JOHNSON, C. M.; LYLE, E. A.; OMUETI, K. O.; STEPENSKY, V. A.; YEGIN, O.; ALPSOY, E.; HAMANN, L.; SCHUMANN, R. R.; TAPPING, R. I. **Cutting edge: A common polymorphism impairs**

cell surface trafficking and functional responses of TLR1 but protects against leprosy. *J. Immunol.*, v. 178, n. 12, p. 7520-7524, 2007.

KANG, T. J.; CHAE, G. T. **Detection of Toll-like receptor 2 (TLR2) mutation in the lepromatous leprosy patients.** *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, v. 31, p. 53-58, 2001

KNIGHT, J. **Polymorphisms in Tumor Necrosis Factor and Other Cytokines as Risks for Infectious Diseases and the Septic Syndrome.** *Curr. Infect. Dis. Rep.*, v. 3 n. 5, p. 427-439, 2001.

LANGRISH, C. L.; MCKENZIE, B. S.; WILSON, N. J.; DE WAAL MALEFYT, R.; KASTELEIN, R. A.; CUA, D. J. **IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity.** *Immunol. Rev.*, v. 202, p. 96-105, 2004.

LEE, S. B.; KIM, B. C.; JIN, S. H.; PARK, Y. G.; KIM, S. K.; KANG, T. J.; CHAE, G. T. **Missense mutations of the interleukin-12 receptor beta 1 (IL12RB1) and interferon-gamma receptor 1 (IFNGR1) genes are not associated with susceptibility to lepromatous leprosy in Korea.** *Immunogenetics*, v. 55, n. 3, p. 177-181, 2003.

LEVEE, G.; SCHURR, E.; PANDEY, J. P. **Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1-beta and immunoglobulin (GM and KM) polymorphisms in leprosy. A linkage study.** *Exp. Clin. Immunogenet.*, v. 14, n. 2, p. 160-165, 1997.

LÓPEZ-MADERUELO, D.; ARNALICH, F.; SERANTES, R.; GONZÁLEZ, A.; CODOCEO, R.; MADERO, R. **Interferon-gamma and interleukin-10 gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis.** *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, v. 167, n. 7, p. 970-975, 2003.

MALHOTRA, D.; DARVISHI, K.; SOOD, S.; SHARMA, S.; GROVER, C.; RELHAN, V.; REDDY, B. S.; BAMEZAI, R. N. **IL-10 promoter single nucleotide polymorphisms are significantly associated with resistance to leprosy.** *Hum. Genet.*, v. 118, n. 2, p. 295-300, 2005a.

MALHOTRA, D.; RELHAN, V.; REDDY, B. S.; BAMEZAI, R. **TLR2 Arg677Trp polymorphism in leprosy: revisited.** *Hum. Genet.*, v. 116, n. 5, p. 413-415, 2005b.

MEISNER, S. J.; MUCKLOW, S.; WARNER, G.; SOW, S. O.; LIENHARDT, C.; HILL, A. V. **Association of NRAMP1 polymorphism with leprosy type but not susceptibility to leprosy per se in west Africans.** *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 65, n. 6, p. 733-735, 2001.

MESSIAS-REASON, I. J.; BOLDT, A. B.; MORAES BRAGA, A. C.; VON ROSEN, S. S. E.; DORNELLES, L.; PEREIRA-FERRARI, L.; KREMSNER, P. G.; KUN, J. F. **The association between mannan-binding lectin gene polymorphism and clinical leprosy: new insight into an old paradigm.** *J. Infect. Dis.*, v. 196, n. 9, p. 1379-1385, 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. HANSENÍASE. 2016. Disponível: em <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/ministerio/principal/secretarias/svs/hanseníase> Acesso em 10/08/2017.

MIRA, M. T. Genetic host resistance and susceptibility to leprosy. *Microbes. Infect*, v. 8, n. 4, p. 1124-1131, 2006.

MIRA, M. T.; ALCAIS, A.; NGUYEN, V. T.; MORAES, M. O.; DI FLUMERI, C.; VU, H. T.; MAI, C. P.; NGUYEN, T. H.; NGUYEN, N. B.; PHAM, X. K.; SARNO, E. N.; ALTER, A.; MONTPETIT, A.; MORAES, M. E.; MORAES, J. R.; DORÉ, C.; GALLANT, C. J.; LEPAGE, P.; VERNER, A.; VAN DE VOSSE, E.; HUDSON, T. J.; ABEL, L.; SCHURR, E. **Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG.** *Nature*, v. 427, n. 6975, p. 636-640, 2004.

MIRA, M. T.; ALCAIS, A.; VAN THUC N.; THAI, V. H.; HUONG, N. T.; BA, N. N.; VERNER, A.; HUDSON, T. J.; ABEL, L.; SCHURR, E. **Chromosome 6q25 is linked to susceptibility to leprosy in a Vietnamese population.** *Nat. Genet.*, v. 33, n. 3, p. 412-415, 2003.

MODLIN, R. L. **Th1-Th2 paradigm: insights from leprosy.** *J. Invest. Dermatol.*, v. 102, n. 6, p. 828-832, 1994.

MOET, F. J.; PAHAN, D.; SCHURING, R. P.; OSKAM, L.; RICHARDUS, J. H. **Physical distance, genetic relationship, age, and leprosy classification are independent risk factors for leprosy in contacts of patients with leprosy.** *J. Infect. Dis.*, v. 193, n. 3, p. 346-353, 2006.

MOHAN – MOVIMENTO DE REINTEGRAÇÃO DAS PESSOAS ATINGIDAS PELA HANSENÍASE, Disponível em http://www.morhan.org.br/sobre_hanseníase>acesso em 10/08/2017.

MONOT, M.; HONORE, N.; GARNIER, T.; ARAOZ, R.; COPPE, J. Y.; LACROIX, C.; SOW, S.; SPENCER, J. S.; TRUMAN, R. W.; WILLIAMS, D. L.; GELBER, R.; VIRMOND, M.; FLAGEUL, B.; CHO, S. N.; JI, B.; PANIZ-MONDOLFI, A.; CONVIT, J.; YOUNG, S.; FINE, P. E.; RASOLOFO, V.; BRENNAN, P. J.; COLE, S.T. **On the origin of leprosy.** *Science*, v. 308, n. 5724, p. 1040-1042, 2005.

MORAHAN, G.; KAUR, G.; SINGH, M.; RAPTHAP, C. C.; KUMAR, N.; KATOCH, K.; MEHRA, N. K.; HUANG, D. **Association of variants in the IL12B gene with leprosy and tuberculosis.** *Tissue Antigens*, v. 69, p. 234-236, 2007.

MORAES, M. O.; PACHECO, A. G.; SCHONKEREN, J. J.; VANDERBORGHT, P. R.; NERY, J. A.; SANTOS, A. R.; MORAES, M. E.; MORAES, J. R.; OTTENHOFF, T. H.; SAMPAIO, E. P.; HUIZINGA, T. W.; SARNO EN. **Interleukin-10 promoter single-nucleotide polymorphisms as markers for disease susceptibility and disease severity in leprosy.** *Genes Immun.*, v. 5, n. 7, P. 592-595, 2004.

MOTTA, P. M.; CECH, N.; FONTAN, C.; GIMÉNEZ, M. F.; LODEIRO, N.; MARINIC, K.; MOLINARI, M. L.; SOTELO, M. G.; HABEGGER DE SORRENTINO, A. **Role of HLA-DR and HLA-DQ alleles in multibacillary leprosy and paucibacillary leprosy in the province of Chaco (Argentina).** *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, v. 25, n. 10, p. 627-631, 2007.

MUELLER, E. N.; JAMIESON, S. E.; JOBERTY, C.; FAKIOLA, M.; HUDSON, D.; PEACOCK, C. S.; CORDELL, H. J.; SHAW, M. A.; LINS-LAINSON, Z.; SHAW, J. J.; RAMOS, F.; SILVEIRA, F.; BLACKWELL, J. M. **Genome-wide scans for leprosy and tuberculosis susceptibility genes in Brazilians.** *Genes Immun.*, v. 5, n. 1, p. 63-67, 2004.

NIIMI, T.; SATO, S.; SUGIURA, Y.; YOSHINOCHI, T.; AKITA, K.; MAEDA, H.; ACHIWA, H.; NINOMIYA, S.; AKITA, Y.; SUZUKI, M.; NISHIO, M.; YOSHIKAWA, K.; MORISHITA, M.; SHIMIZU, S.; UEDA, R. **Transforming growth factor-beta gene polymorphism in sarcoidosis and tuberculosis patients.** *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, v. 6, n. 6, p. 510-515, 2002.

PERREY, C.; PRAVICA, V.; SINNOTT, P. J.; HUTCHINSON, I. V. **Genotyping for polymorphisms in interferon-gamma, interleukin-10, transforming growth factor-beta 1 and tumour necrosis factor-alpha genes: a technical report.** *Transpl. Immunol.*, v. 6, n. 3, p. 193-197, 1998.

RABELLO, F. E. **A clinico-epidemiological classification of the forms of leprosy.** *Int. J. Leprosy*, n. 5, p. 343-356, 1937.

RADA, E.; NACARID, A.; CONVIT, J. **Some immunological aspects in the reaccional states of Hansen disease.** *Invest. Clin.*, v. 46, n. 4, 381-389, 2005.

RAJALINGAM, R.; SINGAL, D. P.; MEHRA, N. K. **Transporter associated with antigen-processing (TAP) genes and susceptibility to tuberculoid leprosy and pulmonary tuberculosis.** *Tissue Antigens*, v. 49, n. 2, p. 168-72, 1997.

REYNARD, M. P.; TURNER, D.; JUNQUEIRA-KIPNIS, A. P.; RAMOS DE SOUZA, M.; MORENO, C.; NAVARRETE, C. V. **Allele frequencies for an interferon-gamma microsatellite in a population of Brazilian leprosy patients.** *Eur. J. Immunogenet.*, v. 30, n. 2, p. 149-151, 2003.

- RIVERA-CHAVEZ, F. A.; PETERS-HYBKI, D. L.; BARBER, R. C.; O'KEEFE, G. E. **Interleukin-6 promoter haplotypes and interleukin-6 cytokine responses.** *Shock*, v. 20, n. 3, p. 218-223, 2003.
- ROSSOUW, M.; NEL, H. J.; COOKE, G. S.; VAN HELDEN, P. D.; HOAL, E. G. **Association between tuberculosis and a polymorphic NFkappaB binding site in the interferon gamma gene.** *Lancet*, v. 31, n. 372, p. 1871-1872, 2003.
- ROY, S.; MCGUIRE, W.; MASCIE-TAYLOR, C. G.; SAHA, B.; HAZRA, S. K.; HILL, A. V.; KWIATKOWSKI, D. **Tumor necrosis factor promoter polymorphism and susceptibility to lepromatous leprosy.** *J. Infect. Dis.*, v. 176, n. 2, P. 530-532, 1997.
- ROY, S.; FRODSHAM, A.; SAHA, B.; HAZRA, S. K.; MASCIE-TAYLOR, C. G.; HILL, A. V. **Association of vitamin D receptor genotype with leprosy type.** *J. Infect. Dis.*, v. 179, n. 1, p. 187-191, 1999.
- SANTOS, A. R.; SUFFYS, P. N.; VANDERBORGHT, P. R.; MORAES, M. O.; VIEIRA, L. M.; CABELLO, P. H.; BAKKER, A. M.; MATOS, H. J.; HUIZINGA TW.; OTTENHOFF, T. H.; SAMPAIO, E. P.; SARNO, E. M. **Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 promoter gene polymorphisms in leprosy.** *J. Infect. Dis.*, v. 186, n. 11, p. 1687-1691, 2002.
- SILVA, C. L.; FOSS, N. T. **Tumor necrosis factor in leprosy patients.** *J. Infect. Dis.*, v. 159, n. 4, p. 787-790, 1989.
- SCOLLARD, D. M.; ADAMS, L. B.; GILLIS, T. P.; KRAHENBUHL, J. L.; TRUMAN, R. W.; WILLIAMS, D. L. **The continuing challenges of leprosy.** *Clin. Microbiol. Rev.*, v.19, n. 2, p. 338-381, 2006.
- SCHURR, E.; ALCAIS, A.; DE LÉSÉLEUC L.; ABEL L. **Genetic predisposition to leprosy: A major gene reveals novel pathways of immunity to *Mycobacterium leprae*.** *Semin. Immunol.*, v. 18, n. 6, p. 404-410, 2006.
- SHANKARKUMAR, U. **HLA associations in leprosy patients from Mumbai, India.** *Lepr. Rev.*, v. 75, n. 1, p. 79-85, 2004.
- SHAW, M. A.; DONALDSON, I. J.; COLLINS, A.; PEACOCK, C. S.; LINS-LAINSON, Z.; SHAW, J. J.; RAMOS, F.; SILVEIRA, F.; BLACKWELL, J. M. **Association and linkage of leprosy phenotypes with HLA class II and tumour necrosis factor genes.** *Genes Immun.* v. 2, n. 4, p. 196-204, 2001.
- SINGH, M.; BALAMURUGAN, A.; KATOCH, K.; SHARMA, S. K.; MEHRA N. K. **Immunogenetics of mycobacterial infections in the North Indian population.** *Tissue Antigens*, v. 69, p. 228-230, 2007.
- TOSH, K.; RAVIKUMAR, M.; BELL, J. T.; MEISNER, S.; HILL, A. V.; PITCHAPPAN, R. **Variation in MICA and MICB genes and enhanced susceptibility to paucibacillary leprosy in South India.** *Hum. Mol. Genet.*, v. 15, n. 19, p. 2880-2887, 2006.
- TURNER, D. M.; WILLIAMS, D. M.; SANKARAN, D.; LAZARUS, M.; SINNOTT, P. J.; HUTCHINSON, I. V. **An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter.** *Eur. J. Immunogenet.*, v. 24, n. 1, p. 1-8, 1997.
- VANDERBORGHT, P. R.; MATOS, H. J.; SALLES, A. M.; VASCONCELLOS, S. E.; SILVA-FILHO, V. F.; HUIZINGA, T. W.; OTTENHOFF, T. H.; SAMPAIO, E. P.; SARNO, E. N.; SANTOS, A. R.; MORAES, M. O. **Single nucleotide polymorphisms (SNPs) at -238 and -308 positions in the TNFalpha promoter: clinical and bacteriological evaluation in leprosy.** *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.*, v. 72, n. 2, p. 143-148, 2004.

- VAN DE VOSSE, E.; HOEVE, M. A.; OTTENHOFF, T. H. **Human genetics of intracellular infectious diseases: molecular and cellular immunity against mycobacteria and salmonellae.** *Lancet Infect. Dis.*, v. 4, n. 12, p. 739-749, 2004.
- VEJBAESYA, S.; MAHAISAVARIYA, P.; LUANGTRAKOOL, P.; SERMDUANGPRATEEP, C. **TNF alpha and NRAMP1 polymorphisms in leprosy.** *J. Med. Assoc. Thai*, v. 90, n. 6, p. 1188-1192, 2007.
- WALKER, S. L.; LOCKWOOD, D. N. The clinical and immunological features of leprosy. *Br. Med. Bull.*, p. 103-121, 2006.
- WANG, L. M.; KIMURA, A.; SATOH, M.; MINESHITA, S. **HLA linked with leprosy in southern China: HLA-linked resistance alleles to leprosy.** *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.*, v. 67, n. 4, p. 403-408, 1999.
- WARWICK-DAVIES, J.; LOWRIE, D. B.; COLE, P. J. **Selective deactivation of human monocyte functions by TGF-beta.** *J. Immunol.*, v. 155, n. 6, p. 3186-3193, 1995.
- WATTS, C. **The exogenous pathway for antigen presentation on major histocompatibility complex class II and CD1 molecules.** *Nat. Immunol.*, v. 5, n. 7, p. 685-692, 2004.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Weekly epidemiological record. Relevé épidémiologique hebdomadaire.** n. 35, p. 405-420, 2016.
- WILSON, A. G.; SYMONS, J. A.; MCDOWELL, T. L.; MCDEVITT, H. O.; DUFF, G. W. **Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation.** *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, v. 94, n. 7, p. 3195-3199, 1997.
- YOUNG, D.B.; BUCHANAN, T. M. **A serological test for leprosy with a glycolipid specific for *Mycobacterium leprae*.** *Science.*, v. 221, p. 1057-1059, 1983.
- YOUNG, S.; FINE, P. E.; RASOLOFO, V.; BRENNAN, P. J.; COLE, S.T. **On the origin of leprosy.** *Science*, v. 308, n. 5724, p. 1040-1042, 2005.

SOBRE A ORGANIZADORA

Yvanna Carla de Souza Salgado Possui graduação em Farmácia pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2004), Habilitação em Análises Clínicas (2005), Especialização em Farmacologia (UNOPAR/IBRAS - 2011), Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2013) e Doutorado em Biologia Celular e Molecular pela Universidade Federal do Paraná (2017). Possui experiência técnica como farmacêutica e bioquímica e atualmente trabalha com os temas: farmacologia, biologia celular e molecular e toxicologia.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-85107-86-4

