

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ  
ESCOLA DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**RAFAEL SARAIVA DE ANDRADE RODRIGUES**

**PREVISÃO DA OCORRÊNCIA DOS ESTADOS REACIONAIS DA  
HANSENÍASE BASEADA EM REDES BAYESIANAS**

**CURITIBA**

**2017**

**RAFAEL SARAIVA DE ANDRADE RODRIGUES**

**PREVISÃO DA OCORRÊNCIA DOS ESTADOS REACIONAIS DA  
HANSENÍASE BASEADA EM REDES BAYESIANAS**

Tese apresentada como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Escola de Medicina, da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.  
**Área de Concentração:** Medicina I.

**Orientador:** Prof. Marcelo Távora Mira, PhD

**Co-Orientador:** Prof. Julio Cesar Nievola, PhD

**CURITIBA**

**2017**

Dados da Catalogação na Publicação  
Pontifícia Universidade Católica do Paraná  
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR  
Biblioteca Central

R696p  
2017  
Rodrigues, Rafael Saraiva de Andrade  
Previsão da ocorrência dos estados reacionais da hanseníase baseada em redes bayesianas / Rafael Saraiva de Andrade Rodrigues ; orientador, Marcelo Távora Mira ; co-orientador, Julio Cesar Nievola. – 2017.  
198 f. : il. ; 30 cm

Tese (doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2017  
Bibliografia: f. 77-99

1. Hanseníase. 2. Inteligência artificial. 3. Ciências médicas. I. Mira, Marcelo Távora. II. Nievola, Julio Cesar. III. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDD 22. ed. – 610



Dedico à minha mãe, **Fátima de Jesus Saraiva de Andrade**, e aos meus avôs maternos, **Maria da Conceição Saraiva de Andrade** e **Olimpio Luis de Andrade**, aos quais agradeço por todo o amor, incentivo e dedicação dispensados ao longo da minha vida. Desejo poder ter sido merecedor do esforço dedicado pelos senhores em todos os aspectos, especialmente quanto a minha formação.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus** por sempre estar ao meu lado e principalmente me amparar nos momentos difíceis, me dar força interior para superar as dificuldades, mostrar os caminhos nas horas incertas e me suprir em todas as minhas necessidades.

Aos meus **Familiares**, em especial a minha mãe, **Fátima de Jesus Saraiva de Andrade**; avôs maternos **Maria da Conceição Saraiva de Andrade** e **Olimpio Luis de Andrade**; meu padrasto **Geraldo Boldt**, irmão **Lucas Saraiva de Andrade Boldt**; e aos tios **Elizabete Saraiva de Andrade Fegury** e **Marcel Fegury**, primos **Gabriel Felipe de Andrade Fegury** e **Bruno Mateus de Andrade Fegury**. Serei eternamente grato por toda educação, carinho, amor e incentivo ao longo destes anos. A todos devoto todo meu respeito e admiração, sem vocês tenho certeza que nunca chegaria até aqui.

Ao meu orientador, “pai científico” **Marcelo Távora Mira**, por ser sempre uma pessoa humilde, ética e honesta que com sua infinita disponibilidade acreditou em meu potencial mostrando o caminho do conhecimento e da ciência. Sou muito grato pela oportunidade a mim concedida de ser orientado, de trabalhar ao seu lado e por ser o maior incentivador na superação de meus limites e pela impecável condução deste trabalho.

Ao meu co-orientador **Julio Cesar Nievola** e co-orientadora **Claudia Maria Cabral Moro Barra**, por toda disponibilidade, incentivo, apoio na elaboração e trajetória deste trabalho. E a todos os colaboradores deste estudo **Ana Carla Pereira Latini**, **Deborah Ribeiro Carvalho**, **Luis Felipe Hartmann**, **Marcia Olandoski**, **Mariane Martins de Araújo Stefani**, **Samira Bühner**, **Vinícius Medeiros Fava**, e aos **Médicos Dermatologistas**, por toda ajuda e cooperação. Todos foram fundamentais para a realização e no desenvolvimento desta pesquisa, contribuindo para o meu crescimento profissional e além de serem pessoas exemplares na qual espelho minha vida pessoal e profissional.

Aos meus colegas de laboratório, à **Família LAB MIRA** que sempre contribuíram para a ampliação e desenvolvimento dos conhecimentos e motivações, principalmente pelas suas contribuições nas “*Lab Meetings*”, reuniões semanais do grupo de pesquisa.

Aos **Verdadeiros Amigos** que se mostraram bons e compreensivos companheiros, entendendo que, em diversos momentos, não pude estar tão presente como outrora, e ao mesmo tempo, comemoraram e apoiaram as várias etapas que compuseram esta trajetória. Espero continuar contando com todos no transcorrer da minha futura caminhada.

Aos professores e colaboradores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde **Andréa Novais Moreno, Carlos Alverto Mayora Aita, Cristina Pellegrino Baena, Elaine Doff Sotta, Felype de Carvalho Barreto, Irenice Cairo, Jane Fábria Domênica Pulowsky, Roberto Hirochi Herai, Roberto Pecoits Filho** e **Selene Elifio-Esposito** por todo apoio, carinho, oportunidade e suporte, desde o início e durante a gestão como Representante Discente no PPGCS.

Meu especial agradecimento aos **Pacientes** que tiveram uma contribuição crucial para o desenvolvimento deste estudo.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES)** e **Fundação Araucária (FA)** pelo suporte financeiro.

***“The coward never starts, the loser never ends, the winner never quits”***

(Norman Vincent Peale)

***“The things we want and seem impossible, can only be achieved with a  
stubbornly peaceful”***

(Mahatma Gandhi)

***“Comece fazendo o que é necessário, depois o que é possível, e de repente  
você estará fazendo o impossível”***

(São Francisco de Assis)



## RESUMO

**Introdução:** A hanseníase é uma doença infecciosa crônica, causada pelo *Mycobacterium leprae*, um patógeno intracelular obrigatório que possui alta afinidade por macrófagos da pele e por células de Schwann do sistema nervoso periférico. No momento do diagnóstico, durante e mesmo após o tratamento, cerca de 30-50% dos pacientes desenvolvem uma das duas formas de Estados Reacionais (ER), episódios extremos de ativação de resposta imune que exigem diagnóstico e tratamento imediato, sendo a principal causa de incapacidades associadas à doença. Embora intensa pesquisa básica e clínica tenham levado à identificação de vários fatores de risco clínicos e moleculares para a ocorrência de ER, a combinação sistemática destes dados em um sistema aplicável nos programas de controle da doença ainda é limitada. Assim, o desenvolvimento de ferramentas tecnológicas para auxiliar a tomada de decisão baseada em evidência experimental é altamente desejável. Métodos de Inteligência Artificial (IA) procuram abordar sistematicamente um conjunto de informações que podem apoiar a tomada de decisões, de particular interesse, as Redes Bayesianas (RB) tem sido aplicadas na medicina.

**Objetivo:** Desenvolver um sistema baseado em RB de apoio à previsão de risco de pacientes diagnosticados com hanseníase desenvolverem ER, integrando dados clínicos, demográficos e genético-moleculares.

**Métodos:** A base de dados utilizada neste estudo é composta por 1.450 pacientes diagnosticados com hanseníase em diferentes centros de referência da doença localizados nas cidades brasileiras de Bauru, Fortaleza, Goiânia e Manaus. Os pacientes foram acompanhados durante dois anos desde o diagnóstico para o monitoramento da ocorrência de ER. Os grupos controle são compostos por pacientes com hanseníase que não desenvolveram ER durante o monitoramento. Todos os indivíduos foram avaliados para um conjunto de variáveis clínicas, socioeconômicas, demográficas e moleculares de acordo com o protocolo de cada centro de referência. As variáveis foram selecionadas seguindo um procedimento *stepwise*: (i) análise de redundância; (ii) mineração de dados; todo o processo *stepwise* foi validado continuamente por especialistas. A técnica de IA baseada em RB foi utilizada conforme implementado na plataforma do *shell* NETICA.

**Resultados:** A análise da base de dados das amostras populacionais combinadas resultou no desenvolvimento de um sistema capaz de prever o risco de ER com sensibilidade de 76,4% e especificidade de 75,7%. De particular interesse, quando o sistema foi desenvolvido usando apenas a base de dados de Goiânia, para os quais os dados genotípicos para o gene de *IL6* estavam disponíveis, o desempenho do sistema aumentou para 86,0% de sensibilidade e especificidade de 87,7%.

**Conclusão:** Como contribuição original do presente estudo, foi desenvolvido um sistema de fácil utilização para os profissionais da saúde, capaz de identificar pacientes recém diagnosticados com hanseníase e com risco de desenvolver ER. Estes indivíduos serão candidatos no monitoramento prioritário, conduzindo a um tratamento imediato e à redução do impacto da ocorrência destes agressivos episódios.

**Palavras-Chave:** Hanseníase; Estados Reacionais; Redes Bayesianas; Inteligência Artificial.

## ABSTRACT

**Introduction:** Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*, an intracellular pathogen with high affinity for skin macrophages and Schwann cells of the peripheral nervous system. During and even after MDT, 30-50% of patients may develop Leprosy Reactions (LR), very aggressive immune-mediated episodes that require immediate diagnosis and treatment. These unpredictable episodes are the major cause of permanent disabilities associated with leprosy. Although intense basic and clinical research which have led to the identification of several clinical and molecular risk factors for the occurrence of LR, the combination of these findings in a system suitable for implementation by disease control programs is still limited. Thus, the development of techniques to assist decision-making based on experimental evidence is highly desirable. Artificial Intelligence (AI) methods seek to systematically address a set of information in order to provide optimum levels of reliability, the basis for decision-making. In healthcare, these techniques can be extremely useful; of particular interest, Bayesian Networks (BN) has successfully applied in medicine.

**Aim:** To develop a platform based on BN able to predict the risk of LR occurrence using available clinical, demographic and genetic data.

**Methods:** The complete database consisted of 1,450 patients diagnosed with leprosy at different leprosy reference centers located in the Brazilian cities of Bauru, Fortaleza, Goiânia and Manaus. Overall, patients have been followed up for two years since diagnosis to monitoring LR occurrence. Controls were patients with newly detected leprosy who did not have LR at any time from initial diagnosis to the end of follow-up. All subjects were evaluated for a set of clinical, socio-economic, demographic and molecular data according to the reference center of recruitment. Critical variables were selected by following a stepwise procedure, as follows: (i) analysis of redundancy; (ii) automated data mining as implemented in the software WEKA; the stepwise process was continuously validated by specialists. The AI system used was based on BN, as implemented in shell NETICA.

**Results:** Analysis of the combined population samples resulted in the development of a system able to predict risk of LR with 76.4% sensitivity and 75.7% specificity. Of particular interest, when the system was developed using only the Goiânia database, for which genetic data for the *IL6* gene was available, the system performance increased to 86.0% sensitivity and 87.7% specificity.

**Conclusion:** As original contribution of our study, we produced an easy-to-use computerized system for health professionals, which allow the identification of recently diagnosed leprosy patients under risk of developing LR. These individuals will be candidates for priority monitoring to detect LR occurrence at an early stage, thus leading to immediate treatment and reducing the impact of these aggressive episodes.

**Keywords:** Leprosy; Leprosy Reactions; Bayesian Networks; Artificial Intelligence.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Fotomicrografia do <i>Mycobacterium leprae</i> , o agente causador da hanseníase (indicados pelas setas). .....	16
<b>Figura 2</b> – Gerhard Armauer Hansen. ....	16
<b>Figura 3</b> – Crânio humano fossilizado indicando lesões hansênicas de aproximadamente 4.000 anos. ....	17
<b>Figura 4</b> – Imagens de ossos e dentes datados com o auxílio de radiocarbono, apresentando cinco cepas medievais de <i>M. leprae</i> encontradas na Dinamarca, Suécia e Reino Unido. ....	18
<b>Figura 5</b> – Disseminação da hanseníase no mundo. ....	19
<b>Figura 6</b> – Pavilhão do Hospital-Colônia São Roque, Estado do Paraná. ....	21
<b>Figura 7</b> – Mapa de prevalência de hanseníase no ano de 2014. ....	22
<b>Figura 8</b> – Mapa de incidência de hanseníase no ano de 2015. ....	23
<b>Figura 9</b> – Coeficiente de detecção da hanseníase por 100.000 habitantes no Brasil e regiões entre 2002 a 2012. ....	24
<b>Figura 10</b> – Modelo dos três estágios da patogênese da hanseníase. ....	25
<b>Figura 11</b> – Foto de paciente com Reação do Tipo 1 com múltiplas pápulas e placas eritematosas com limites pouco precisos. ....	28
<b>Figura 12</b> – Foto de paciente com lesões características de Eritema Nodoso Hansênico. ....	30
<b>Figura 13</b> – Esquema de tratamento da PQT para hanseníase. ....	34
<b>Figura 14</b> – Mapa genômico do <i>Mycobacterium leprae</i> . ....	36
<b>Figura 15</b> – Representação adaptada de uma RB. ....	44

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Critérios de avaliação do grau de incapacidade e da função neural.....	27
<b>Tabela 2</b> – Índice Baciloscópico para 100 Campos Microscópicos .....	32
<b>Tabela 3</b> – Sistemas computacionais com aplicações na hanseníase .....	46
<b>Tabela 4</b> – Impacto da retirada individual de cada variável no sistema contendo todas as amostras populacionais combinadas.....	73
<b>Tabela 5</b> – Impacto da retirada de cada variável na amostra populacional de Bauru .....	74
<b>Tabela 6</b> – Impacto da retirada de cada variável na amostra populacional de Fortaleza .....	74
<b>Tabela 7</b> – Impacto da retirada de cada variável na amostra populacional de Goiânia .....	75
<b>Tabela 8</b> – Impacto da retirada de cada variável na amostra populacional de Manaus .....	75

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a.C.	antes de Cristo
ASC	Análise de Segregação Complexa
<i>BATF3</i>	<i>Basic Leucine Zipper Transcription Factor, ATF-Like 3</i>
BB	<i>Borderline-Borderline</i>
<i>B.C.</i>	<i>Before Christ</i>
<i>BCHE</i>	<i>Butyrylcholinesterase</i>
BL	<i>Borderline-Lepromatosa</i>
BT	<i>Borderline-Tuberculóide</i>
°C	Graus Celsius
<i>C4B</i>	<i>Complement Component 4B (Chido Blood Group)</i>
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
<i>CASP8</i>	<i>Caspase 8, Apoptosis-Related Cysteine Peptidase</i>
<i>CCDC88B</i>	<i>Coiled-Coil Domain Containing 88B</i>
<i>CCDC122</i>	<i>Coiled-Coil Domain Containing 122</i>
<i>CDH18</i>	<i>Cadherin 18, Type 2</i>
Chr	<i>Chromossome</i>
<i>CFH</i>	<i>Complement Factor H</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
<i>CIITA</i>	<i>Class II, Major Histocompatibility Complex, Transactivator</i>
Cols	Colaboradores
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
<i>CR1</i>	<i>Complement Component (3b/4b) Receptor 1 (Knops Blood Group)</i>
<i>CUBN</i>	<i>Cubilin (Intrinsic Factor-Cobalamin Receptor)</i>
<i>CYLD</i>	<i>Cylindromatosis (Turban Tumor Syndrome)</i>
<i>CYP19A1</i>	<i>Cytochrome P450, Family 19, Subfamily A, Polypeptide 1</i>
DDS	Di-amino-diferil-sulfona
<i>DEC1</i>	<i>Deleted in Esophageal Cancer 1</i>
<i>DEFB1</i>	<i>Defensin, Beta 1</i>
DL	Desequilíbrio de Ligação
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
<i>EGR2</i>	<i>Early Growth Response 2</i>

ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
ENH	Eritema Nodoso Hansênico
ER	Estados Reacionais
<i>ERBB2</i>	<i>Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2</i>
FA	Fundação Araucária
FAM	Frequência Alélica Mínima
<i>FCN1</i>	<i>Ficolin (Collagen/Fibrinogen Domain Containing Lectin) 1</i>
<i>FCN2</i>	<i>Ficolin (Collagen/Fibrinogen Domain Containing Lectin) 2</i>
GWAS	<i>Genome-Wide Association Studies</i>
<i>HapMap</i>	<i>International HapMap Project</i>
HLA	<i>Human Leucocyte Antigen</i>
<i>HLA-A</i>	<i>Major Histocompatibility Complex, Class I, A</i>
<i>HLA-DR</i>	<i>Major Histocompatibility Complex, Class II, DR</i>
<i>HLA-DQA1</i>	<i>Major Histocompatibility Complex, Class II, DQ Alpha 1</i>
<i>HLA-DQB1</i>	<i>Major Histocompatibility Complex, Class II, DQ Beta 1</i>
<i>HLA-DRB1</i>	<i>Major Histocompatibility Complex, Class II, DR Beta 1</i>
I	Indeterminada
IA	Inteligência Artificial
IB	Índice Baciloscópio
IC	Intervalo de Confiança
<i>IFNG/IFN-γ</i>	<i>Interferon, Gamma</i>
<i>IL</i>	<i>Interleukin</i>
<i>IL1R</i>	<i>Interleukin 1 Receptor, Type I</i>
<i>IL4</i>	<i>Interleukin 4</i>
<i>IL6</i>	<i>Interleukin 6</i>
<i>IL10</i>	<i>Interleukin 10</i>
<i>IL10RB</i>	<i>Interleukin 10 Receptor, Beta</i>
<i>IL12B</i>	<i>Interleukin 12B</i>
<i>IL12RB2</i>	<i>Interleukin 12 Receptor, Beta 2</i>
<i>IL18R1</i>	<i>Interleukin 18 Receptor 1</i>
<i>IL18RAP</i>	<i>Interleukin 18 Receptor Accessory Protein</i>
<i>IL23R</i>	<i>Interleukin 23 Receptor</i>
ILSL	Instituto Lauro de Souza Lima
<i>IP-10</i>	<i>Induced Protein-10</i>

<i>JAK1</i>	<i>Janus Kinase 1</i>
<i>KDD</i>	<i>Knowledge Discovery and Data Mining</i>
<i>KIR</i>	<i>Killer Immunoglobulin-Like Receptor, Three Domains, Long Cytoplasmic Tail, 1</i>
<i>LACC1</i>	<i>Laccase (Multicopper Oxidoreductase) Domain Containing 1</i>
<i>LAMA2</i>	<i>Laminin, Alpha 2</i>
<i>LL</i>	<i>Lepromatoso-Lepromatoso</i>
<i>LR</i>	<i>Leprosy Reaction</i>
<i>LRRK2</i>	<i>Leucine-Rich Repeat Kinase 2</i>
<i>LTA</i>	<i>Lymphotoxin Alpha</i>
<i>LTA4H</i>	<i>Leukotriene A4 Hydrolase</i>
<i>MAP2K2</i>	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase 2</i>
<i>MAP2K5</i>	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase 5</i>
<i>MAP3K5</i>	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase 5</i>
<i>Mb</i>	<i>Mega bases</i>
<i>MB</i>	<i>Multibacilar</i>
<i>MBL</i>	<i>Mannose Binding Lectin</i>
<i>MDT</i>	<i>Multidrug Therapy</i>
<i>mg</i>	<i>Miligramas</i>
<i>MHC</i>	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
<i>MICA</i>	<i>MHC class I Polypeptide-Related Sequence A</i>
<i>MICB</i>	<i>MHC class I Polypeptide-Related Sequence B</i>
<i>M. leprae</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
<i>MRC1</i>	<i>Mannose Receptor, C Type 1</i>
<i>MS</i>	<i>Ministério da Saúde</i>
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>NALP4</i>	<i>NLR Family, Pyrin Domain Containing 4</i>
<i>NALP12</i>	<i>NLR Family, Pyrin Domain Containing 12</i>
<i>NEBL</i>	<i>Nebulette</i>
<i>NFK<math>\beta</math>1</i>	<i>Nuclear Factor of Kappa Light Polypeptide Gene Enhancer in B-cells 1</i>
<i>NK</i>	<i>Natural Killer</i>
<i>NOD2</i>	<i>Nucleotide-Binding Oligomerization Domain Containing 2</i>
<i>OMS</i>	<i>Organização Mundial da Saúde</i>

<i>OPA1</i>	<i>Optic Atrophy 1 (Autosomal Dominant)</i>
<i>PACRG</i>	<i>PARK2 Co-Regulated</i>
<i>PAR1/F2R</i>	<i>Coagulation Factor II (Thrombin) Receptor</i>
<i>PARK2</i>	<i>Parkin RBR E3 Ubiquitin Protein Ligase</i>
pb	Pares de bases
PB	Paucibacilar
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (Reação em Cadeia da Polimerase)
PGL-I	Anti-Glicolípido Fenólico-I
PLN	Processamento de Linguagem Natural
PPSUS	Programa Pesquisa para o Sistema Único de Saúde
PQT	Poliquimioterapia
<i>PRKCZ</i>	<i>Protein Kinase C, Zeta</i>
PUCPR	Pontifícia Universidade Católica do Paraná
<i>RAB32</i>	<i>RAB32, Member Ras Oncogene Family</i>
RB	Redes Bayesianas
RFLP	<i>Restriction fragment length polymorphism</i>
<i>RIPK2</i>	<i>Receptor-Interacting Serine-Threonine Kinase 2</i>
RT1	Reação do Tipo 1
RT2	Reação do Tipo 2
SD	<i>Standard Deviation</i> (Desvio Padrão)
SINAN	Sistema de Informações de Agravos de Notificação
<i>SLC11A1</i>	<i>Solute Carrier Family 11 (Proton-Coupled Divalent Metal Ion Transporter), Member 1</i>
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
<i>SOD2</i>	<i>Superoxide Dismutase 2, Mitochondrial</i>
SR	Sem Reação
SUS	Sistema Único de Saúde
T1R	<i>Type-1 Reaction</i>
T2R	<i>Type-2 Reaction</i>
<i>TAP</i>	<i>Antigen Processing</i>
<i>TGFBR2</i>	<i>Transforming Growth Factor, Beta Receptor II</i>
<i>Th1</i>	<i>T-helper 1</i>
<i>Th2</i>	<i>T-helper 2</i>
<i>TLR</i>	<i>Toll-Like Receptor</i>



<i>TLR1</i>	<i>Toll-Like Receptor 1</i>
<i>TLR2</i>	<i>Toll-Like Receptor 2</i>
<i>TLR4</i>	<i>Toll-Like Receptor 4</i>
<i>TLR6</i>	<i>Toll-Like Receptor 6</i>
<i>TNF</i>	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
<i>TNFSF8</i>	<i>Tumor Necrosis Factor (Ligand) Superfamily, Member 8</i>
<i>TNFSF15</i>	<i>Tumor Necrosis Factor (Ligand) Superfamily, Member 15</i>
<i>TRAF1</i>	<i>TNF Receptor-Associated Factor 1</i>
<i>TRIAD3/RNF216</i>	<i>Ring Finger Protein 216</i>
<i>TT</i>	<i>Tuberculóide-Tuberculóide</i>
<i>VDR</i>	<i>Vitamin D (1,25-Dihydroxyvitamin D3) Receptor</i>
<i>WEKA</i>	<i>Waikato Environment for Knowledge Analysis</i>
<i>WHO</i>	<i>World Health Organization</i>

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>1.1. HANSENÍASE – ASPECTOS GERAIS</b> .....	16
<b>1.1.1. HISTÓRICO DA HANSENÍASE</b> .....	17
<b>1.1.2. HANSENÍASE NO BRASIL</b> .....	20
<b>1.2. EPIDEMIOLOGIA DA HANSENÍASE</b> .....	21
<b>1.3. PATOGÊNESE DA HANSENÍASE</b> .....	24
<b>1.3.1. ESTADOS REACIONAIS EM HANSENÍASE</b> .....	27
<b>1.3.1.1. REAÇÃO DO TIPO 1</b> .....	28
<b>1.3.1.2. REAÇÃO DO TIPO 2</b> .....	29
<b>1.4. DIAGNÓSTICO DA HANSENÍASE</b> .....	31
<b>1.5. TRATAMENTO DA HANSENÍASE</b> .....	33
<b>1.6. TRATAMENTO DOS ESTADOS REACIONAIS</b> .....	34
<b>1.7. GENÉTICA DA HANSENÍASE</b> .....	35
<b>1.7.1. GENÉTICA DO <i>M. leprae</i></b> .....	35
<b>1.7.2 GENÉTICA DA SUSCETIBILIDADE A FENÓTIPOS DA HANSENÍASE</b> .....	36
<b>1.7.3. GENÉTICA DOS ESTADOS REACIONAIS DA HANSENÍASE</b> .....	39
<b>1.8. INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E REDES BAYESIANAS</b> .....	42
<b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....	48
<b>3. OBJETIVOS DO DOUTORADO</b> .....	49
<b>3.1. OBJETIVO GERAL</b> .....	49
<b>3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	49
<b>4. MANUSCRITO DO ARTIGO A SER SUBMETIDO</b> .....	50
<b>5. RESULTADOS COMPLEMENTARES</b> .....	73
<b>6. DISCUSSÃO COMPLEMENTAR</b> .....	76
<b>6.1. LIMITAÇÕES DO ESTUDO</b> .....	77
<b>6.2. PERSPECTIVAS</b> .....	77
<b>6.3. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	78
<b>7. CONCLUSÕES</b> .....	79
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	80
<b>APÊNDICE I – <i>LOC</i>I LIGADOS À SUSCETIBILIDADE DO HOSPEDEIRO À HANSENÍASE</b> .....	103

<b>APÊNDICE II – GENES E VARIANTES GENÉTICAS LOCALIZADAS NO LÓCUS 6p21 (GENES <i>HLA</i>) ASSOCIADOS COM A SUSCETIBILIDADE DO HOSPEDEIRO À HANSENÍASE .....</b>	<b>106</b>
<b>APÊNDICE III – GENES E VARIANTES GENÉTICAS LOCALIZADAS EM LOCI NÃO-HLA ASSOCIADOS COM A SUSCETIBILIDADE DO HOSPEDEIRO À HANSENÍASE.....</b>	<b>126</b>
<b>APÊNDICE IV – <i>GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES (GWAS)</i> EM SUSCETIBILIDADE DO HOSPEDEIRO À HANSENÍASE.....</b>	<b>163</b>
<b>APÊNDICE V – GENES ASSOCIADOS COM A OCORRÊNCIA DOS ESTADOS REACIONAIS DA HANSENÍASE .....</b>	<b>167</b>
<b>ANEXO I – EDITAL CHAMADA 04/2013 – PROGRAMA PESQUISA PARA O SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – FUNDAÇÃO ARAUCÁRIA: GESTÃO COMPARTILHADA EM SAÚDE (PPSUS) .....</b>	<b>176</b>
<b>ANEXO II – APROVAÇÃO DO ESTUDO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA PUCPR .....</b>	<b>184</b>
<b>ANEXO III – ARTIGO PUBLICADO – <i>CLINICS IN DERMATOLOGY</i> .....</b>	<b>189</b>
<b>ANEXO IV – RESUMO PUBLICADO – <i>HANSENOLOGIA INTERNATIONALIS</i> .</b>	<b>199</b>

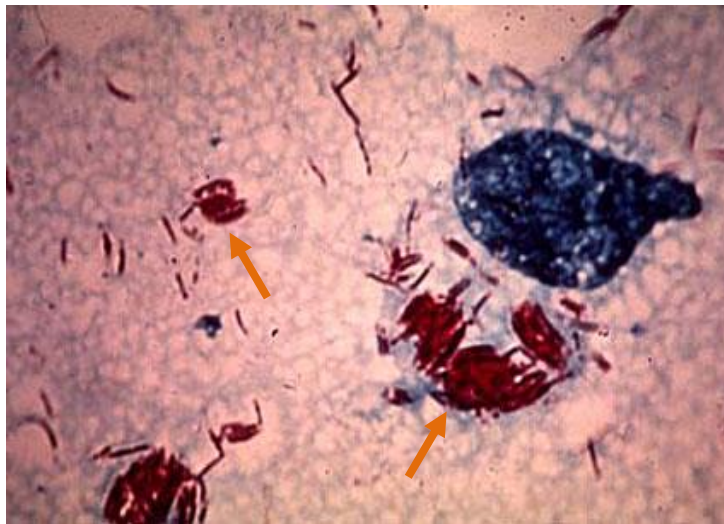
# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. HANSENÍASE – ASPECTOS GERAIS

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*, **figura 1**)<sup>(1, 2)</sup> que atinge cerca de 215.000 pessoas no mundo a cada ano e possui um amplo espectro de manifestações clínicas, envolvendo pele e os nervos periféricos<sup>(3, 4)</sup>.

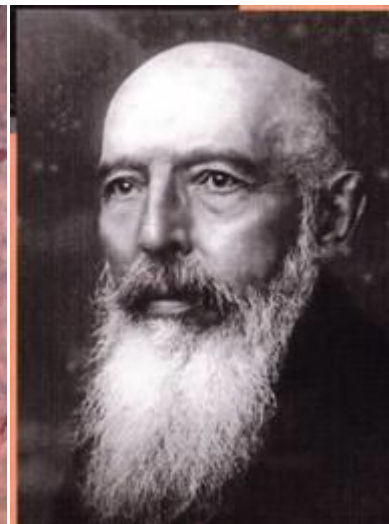
O *M. leprae* foi observado pela primeira vez, em 1873 pelo médico norueguês Gerhard Armauer Hansen (**figura 2**)<sup>(5, 6)</sup>. Posteriormente constatou-se que se tratava de um patógeno intracelular obrigatório, com uma alta afinidade por macrófagos da pele e por células de Schwann do Sistema Nervoso Periférico e não cultivável em meios artificiais. O bacilo se reproduz melhor em temperaturas inferiores a 37°C, sendo, portanto, encontrado preferencialmente em regiões mais frias do corpo<sup>(5, 7)</sup>.

**Figura 1** – Fotomicrografia do *Mycobacterium leprae*, o agente causador da hanseníase (indicados pelas setas).



**Fonte:** <http://www.fiocruz.br/ioc/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=558&sid=32>

**Figura 2** – Gerhard Armauer Hansen.

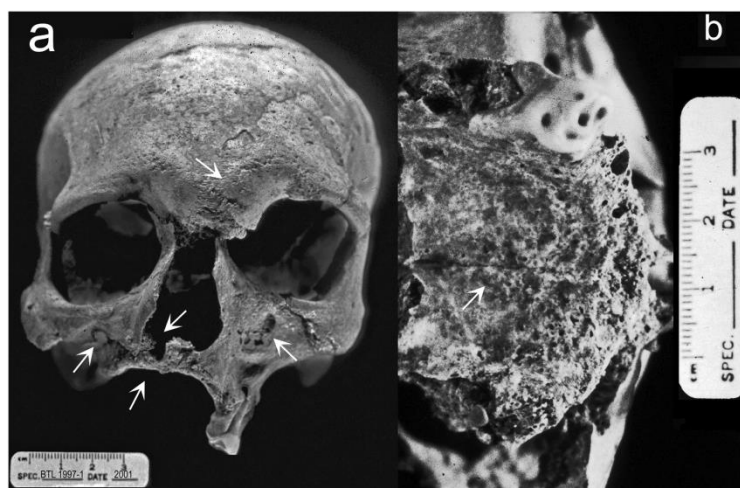


**Fonte:** TAN, S.Y., Graham C. Armauer Hansen (1841-1912). *Discover of the cause of Leprosy. Singapore Medical Journal. 2008.*

### 1.1.1. HISTÓRICO DA HANSENÍASE

A hanseníase é uma doença historicamente presente na sociedade humana. As primeiras menções à doença são encontradas em papiros egípcios datados de 4.000 anos antes de Cristo (a.C.)<sup>(5)</sup>, sendo encontradas também em escrituras chinesas e indianas datadas de 600 a.C.<sup>(8)</sup>. Restos de esqueletos continuam sendo o indicador mais confiável para se observar as deformidades características da hanseníase **(figura 3 – a e b)**<sup>(9, 10)</sup>. Diversas escavações realizadas em cemitérios medievais dinamarqueses, suecos e ingleses constataram esqueletos com lesões dentárias e ósseas ao redor das cavidades nasais e orais, com características hansenícas **(figura 4)**<sup>(11, 12)</sup>.

**Figura 3** – Crânio humano fossilizado indicando lesões hansenícas de aproximadamente 4.000 anos.

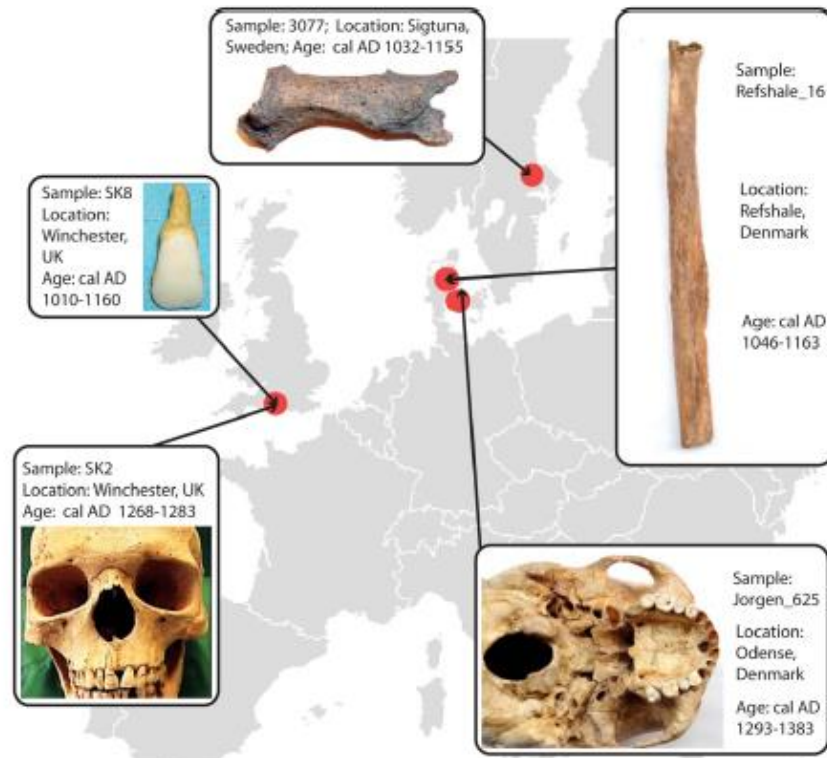


**Legenda:** (a) Lesões erosivas na região da glabella, remodelação da abertura nasal e necrose bilateral da maxila; (b) Alterações no palato.

**Fonte:** Robbins G. et. al. *Ancient Skeletal Evidence for Leprosy in India (2000 B.C.)*. *Plos One*. 2009.

Hipóteses recentes indicam que muito provavelmente a hanseníase teve sua origem no leste do continente Africano, mesmo local onde surgiu o homem moderno; acredita-se que as rotas migratórias foram responsáveis pela disseminação da doença para Índia, Ásia e Europa. Posteriormente, a doença foi disseminada no continente Americano através das navegações de colonização e de expansão comercial<sup>(13, 14)</sup>.

**Figura 4** – Imagens de ossos e dentes datados com o auxílio de radiocarbono, apresentando cinco cepas medievais de *M. leprae* encontradas na Dinamarca, Suécia e Reino Unido.



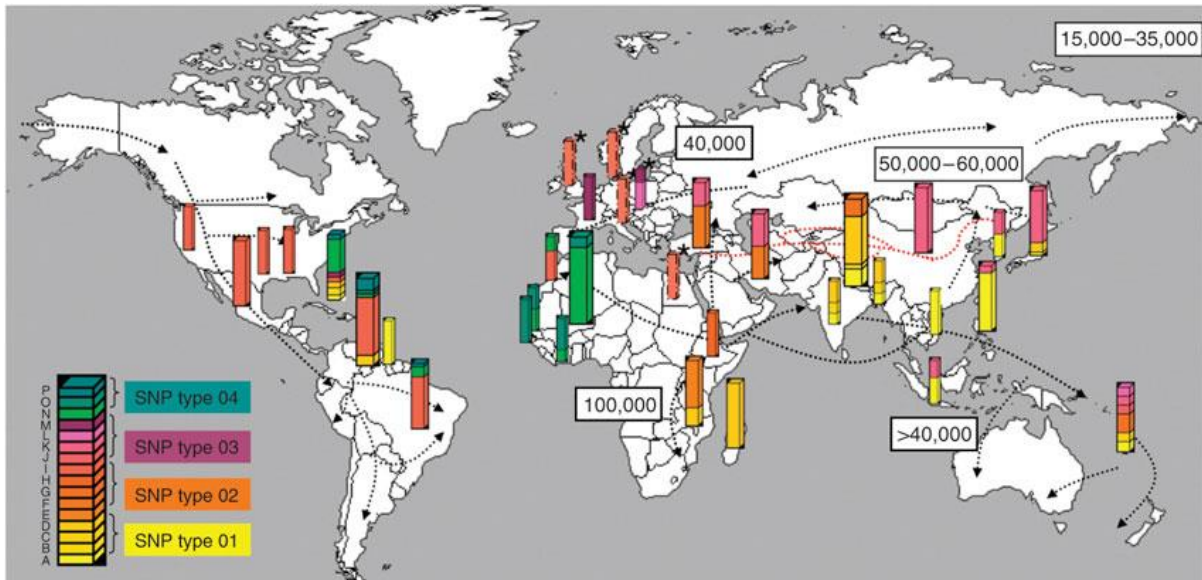
**Fonte:** Schuenemann VJ, Singh P, Mendum TA, Krause-Kyora B, Jager G, Bos KI, *et. al.* *Genome-Wide Comparison of Medieval and Modern Mycobacterium leprae*. *Science*. 2013.

A história da distribuição da hanseníase é baseada em um estudo de genomas de isolados de *M. leprae* coletados em diversas regiões geográficas. A iniciativa identificou polimorfismos em diferentes isolados, que puderam ser usados para se estimar a rota de disseminação da doença (**figura 5**). Mais recentemente, um estudo de genômica comparativa analisou cepas de *M. leprae* antigas com linhagens modernas, representando diversos genótipos e regiões geográficas. As comparações revelaram uma notável conservação genômica durante os últimos 1.000 anos, confirmando a baixa variabilidade genética do bacilo<sup>(11, 14)</sup>.

Na idade média, a maioria dos costumes e condutas das pessoas eram baseados nos ensinamentos bíblicos da Igreja Católica, inclusive quando se referia às doenças<sup>(15)</sup>, tanto que o diagnóstico da “lepra” era de responsabilidade da Igreja local e dos anciãos das aldeias<sup>(12)</sup>. Dentre as diversas escrituras antigas, a Bíblia Sagrada no capítulo “Leviticus” faz cerca de 50 referências à “lepra”<sup>(15, 16)</sup>. Mas, a “lepra” bíblica não era o que podemos chamar de hanseníase, pois não existem

referências às deformidades, perda da sensibilidade ou paralisia, podendo ter sido um conjunto de enfermidades dermatológicas de cunho visual semelhante, como vitiligo, psoríase e pênfigo<sup>(17, 18)</sup>.

**Figura 5** – Disseminação da hanseníase no mundo.



**Legenda:** A distribuição do bacilo acompanha as rotas migratórias (indicadas pelas setas) e tempos de migração.

**Fonte:** Monot M. *et.al. Comparative Genomic and Phylogeographic Analysis of Mycobacterium leprae. Nature Genetics. 2009.*

O capítulo “Leviticus” define os “leprosos” como pessoas impuras. A “lepra” era considerada uma revelação externa do mal interno, um símbolo do pecado, a qual marcava a pele das pessoas contaminadas<sup>(8)</sup>. Devido a essa percepção negativa da doença, se evitava o contato com os doentes; contribuindo assim para a perpetuação do forte estigma psicossocial observado nos portadores de hanseníase<sup>(15)</sup>. Algumas comunidades medievais obrigavam os “leprosos” a trajarem vestes especiais que serviam como sinal de alerta para que as demais pessoas evitassem um contato próximo. Essas vestimentas se caracterizavam por serem compridas até os tornozelos, feitas de *russet* (um tecido grosso marrom avermelhado), além do uso de luvas e mantos de lã cinza ou branca e máscaras sobre suas bocas. Outras comunidades exigiam que eles fizessem o uso de sinos ou chocalhos como um sinal de aviso da sua aproximação<sup>(15)</sup>. É possível encontrar menções a um ritual considerado como a purificação do “leproso”, visto como um rito de readmissão para a comunidade, sendo importante destacar que não era um tratamento médico em qualquer sentido<sup>(18)</sup>.

Pesquisadores sugerem que a doença atingiu seu ápice durante os séculos XII e XIII<sup>(15)</sup>. Nas décadas que se seguiram à Idade Média, observou-se um declínio no número de hansenianos na Europa<sup>(19)</sup>, mas mesmo com essa queda, a hanseníase persistiu nos países escandinavos no século XIX. Não há consenso quanto ao que causou a queda no número de doentes na Europa; dentre os diversos fatores que podem ter sido responsáveis estão: a implantação do saneamento básico, imunidade adquirida, diagnóstico médico precoce, a segregação social e a melhoria da dieta e das condições de vida<sup>(15)</sup>. Especialistas observaram que essa diminuição nos casos coincidiu com a urbanização e o aumento correspondente da tuberculose pulmonar: provavelmente devido ao lento desenvolvimento do *M. leprae* no organismo do hospedeiro, o patógeno não foi capaz de competir com o *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), um patógeno com maior capacidade de transmissão de pessoa para pessoa<sup>(15)</sup>.

### 1.1.2. HANSENÍASE NO BRASIL

A história da hanseníase no Brasil coincide com sua colonização, pois se sabe que a doença já era endêmica tanto em Portugal como nas ilhas lusófonas africanas. No século XVIII, com o aumento da frequência da doença, as autoridades coloniais e entidades filantrópicas adotaram medidas para evitar sua propagação. Uma delas foi o surgimento de pensões com a finalidade de isolar os doentes da sociedade. Posteriormente, hospitais começaram a ser construídos para os portadores de hanseníase. No início do século XIX, foram inaugurados asilos-colônia, tais como o Asilo São Roque no Paraná (**figura 6**), o Asilo Aimorés em São Paulo e a Colônia do Santo Antônio do Prata no Pará, com o objetivo de “proteger a população” por meio do isolamento compulsório daqueles com diagnóstico de hanseníase<sup>(20)</sup>.

A partir do século XX, o governo se dedicou a controlar a endemia com o isolamento compulsório dos doentes nos asilos-colônia, que na época era considerado a única forma de enfrentamento da doença. Somente em 1953, durante o VI Congresso Internacional de Leprologia realizado na cidade de Madri, foram traçadas novas diretrizes para as ações de controle, tais como tratamento



ambulatorial, internação seletiva, estímulo à pesquisa e assistência social aos doentes. É interessante ressaltar que em meados das décadas de 60 e 70, os internados compulsoriamente nos asilos-colônia foram autorizados a deixar a instituição para realizar o tratamento ambulatorial e/ou em hospitais da rede de saúde pública. No entanto, muitos foram os que permaneceram nos asilos, pois o longo período de isolamento e o estigma associado à doença os fizeram receosos do convívio social com pessoas sadias<sup>(21)</sup>.

**Figura 6** – Pavilhão do Hospital-Colônia São Roque, Estado do Paraná.



**Fonte:** Souza-Araujo, H. C. História da Lepra no Brasil. Imprensa Nacional. 1948.

No Brasil, o decreto N°76.078/1975<sup>(22)</sup> e, posteriormente, a lei N°9.010/1995<sup>(23)</sup>, obriga a substituição do termo “lepra” e seus derivados por “hanseníase”, divergindo da nomenclatura em relação ao resto do mundo, visando diminuir o preconceito contra os portadores da doença.

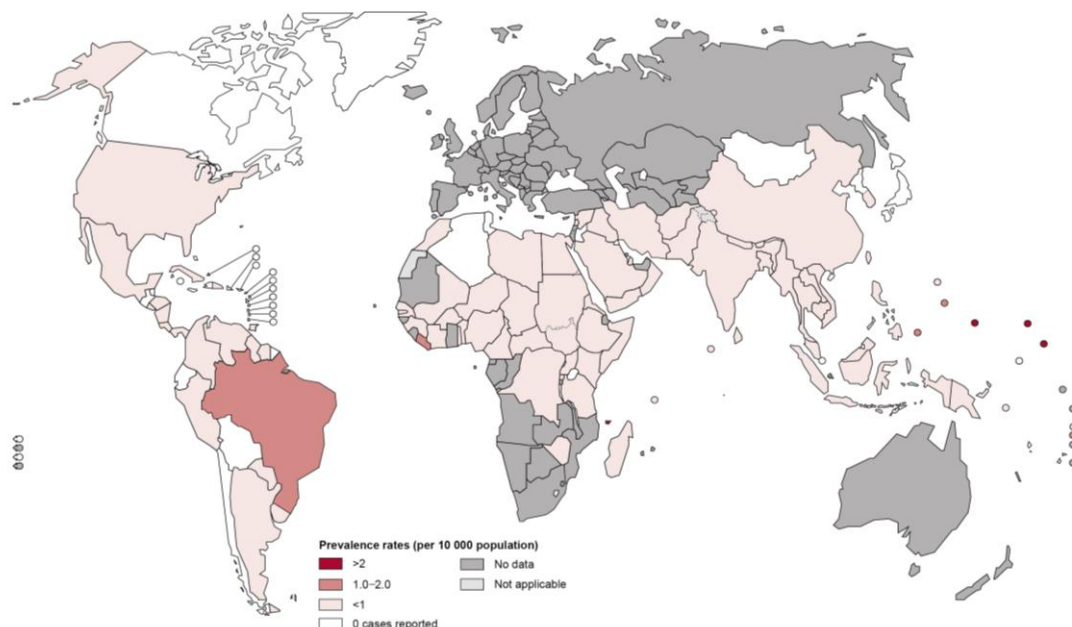
## 1.2. EPIDEMIOLOGIA DA HANSENÍASE

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os alvos primários de um programa de controle da hanseníase devem ser: controle da morbidade; detecção

precoce de novos casos; tratamento eficaz pela poliquimioterapia (PQT); prevenção de incapacidades e a reabilitação do doente<sup>(24)</sup>.

Existiram dois importantes eventos no combate contra a hanseníase. O primeiro aconteceu em 1981, quando a OMS recomendou o uso da PQT como tratamento padrão para a hanseníase. Com a eficácia da PQT, em 1991 ocorreu o segundo evento com o lançamento da campanha global para eliminação da hanseníase como um problema de saúde pública até o fim de 2000, definida como a redução da taxa de prevalência para menos de um indivíduo afetado para cada 10.000 habitantes. Porém, em 2015, três países ainda não atingiram essa meta global, incluindo o Brasil (**figura 7**)<sup>(7, 24, 25)</sup>.

**Figura 7** – Mapa de prevalência de hanseníase no ano de 2014.



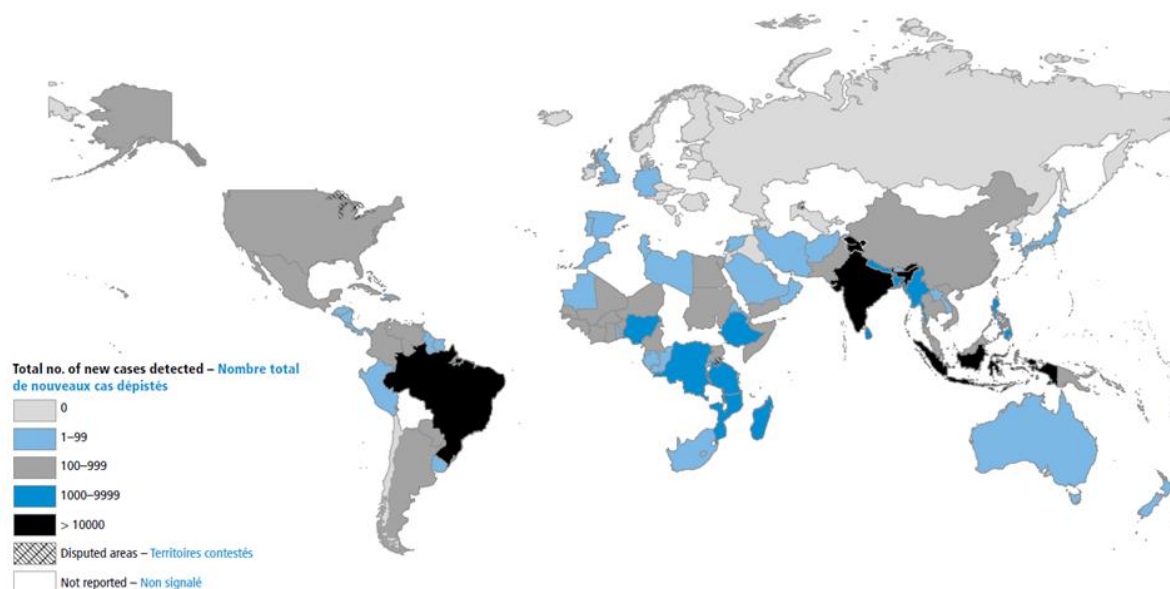
**Legenda:** O Brasil ficou entre 1 – 2 casos/10.000 habitantes, ainda fora da meta de eliminação da OMS.

**Fonte:** World Health Organization. *Leprosy Prevalence Rates*. 2014.

A detecção de novos casos de hanseníase no mundo continua elevada. Em 2015, segundo a OMS, a incidência global da hanseníase foi de 210.758; a América é o segundo continente em número de casos registrados, ficando somente atrás da Ásia. Em 2015, 14 países relataram mais de mil casos novos ao ano, sendo considerados prioritários para a ação de controle da hanseníase, uma vez que concentram 94,8% dos casos no mundo. Com 26.395 casos registrados, o Brasil é o

segundo país em número de novos casos, atrás apenas dos 127.326 casos reportados pela Índia **(figura 8)**<sup>(26)</sup>.

**Figura 8** – Mapa de incidência de hanseníase no ano de 2015.



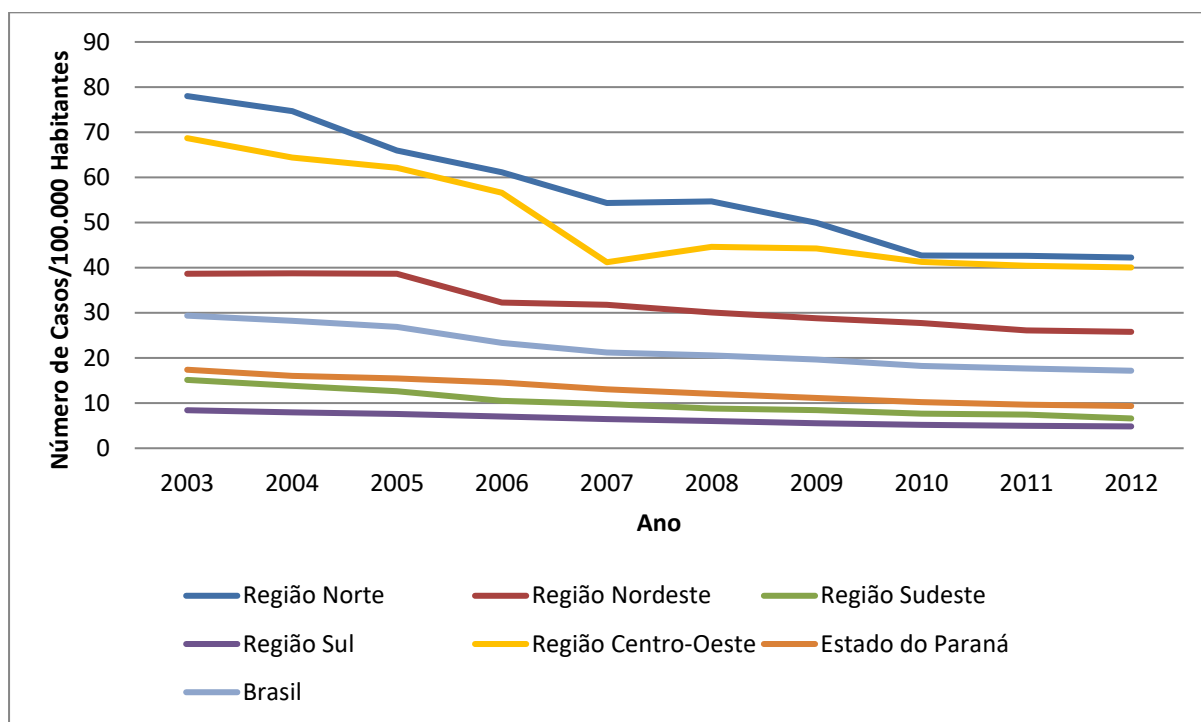
**Fonte:** World Health Organization. *Global Leprosy Update, 2015: Time for Action, Accountability and Inclusion*. 2016.

Entre os novos casos diagnosticados no último relatório da OMS, 8,9% (18.796) ocorreram em crianças, indicando transmissão ativa da doença. Nas Américas foram 2.036 casos em crianças; destes, 1.942 (95,4%) foram notificados pelo Brasil. Outro indicador epidemiológico relevante a ser observado é a incapacidade física de grau II: de acordo com a OMS, no Brasil foram detectados 1.752 casos em 2015, indicando diagnóstico tardio, consequentemente, transmissão da doença<sup>(26)</sup>.

Segundo indicadores epidemiológicos do Ministério da Saúde (MS) do Brasil, entre o período de 2002 a 2012, evidenciam que as taxas de incidência (novos casos/100.000 habitantes) variaram significativamente entre as regiões do país. A maior concentração de casos está nos estados das regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste, com taxas de incidência em 2012 de 42,24; 40,04 e 25,78/100.000 habitantes, respectivamente, configurando hiperendemicidade **(figura 9)**<sup>(27-29)</sup>. É possível observar a coincidência de altas taxas de incidência em regiões geográficas que concentram bolsões de pobreza; além disso, acredita-se que os

fatores históricos, socioeconômicos e culturais podem contribuir para a ocorrência concentrada de casos nestas regiões.

**Figura 9** – Coeficiente de detecção da hanseníase por 100.000 habitantes no Brasil e regiões entre 2002 a 2012.



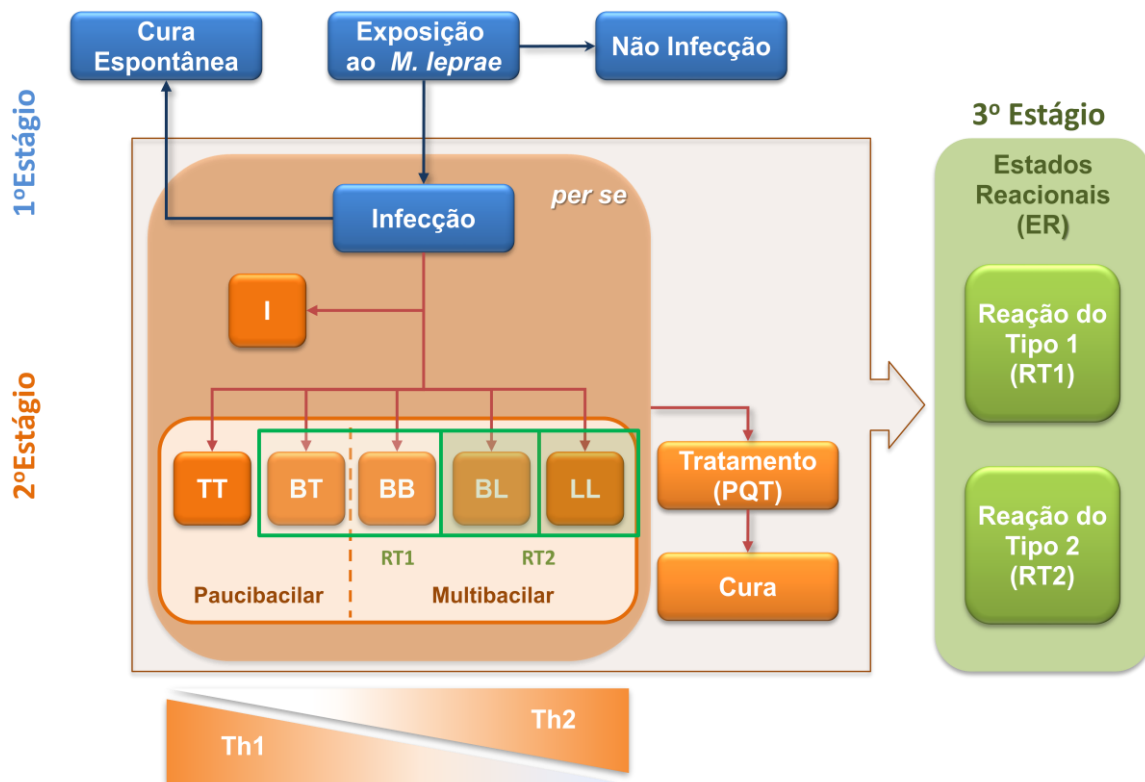
**Fonte:** Adaptado de Ministério da Saúde – Situação Epidemiológica da Hanseníase no Brasil – Análise de Indicadores Seleccionados na Última Década e Desafios para Eliminação. 2013.

### 1.3. PATOGÊNESE DA HANSENÍASE

A exposição ao *M. leprae* é necessária, mas não suficiente para o desenvolvimento da hanseníase. Após a exposição do indivíduo ao bacilo, três desfechos são possíveis (**figura 10**): no primeiro, os indivíduos expostos não desenvolvem a infecção; são, portanto naturalmente resistentes. Por outro lado, os indivíduos intrinsecamente suscetíveis desenvolvem a infecção; estes indivíduos são descritos como suscetíveis à hanseníase *per se*, isto é, independente da sua manifestação clínica. Parte dos indivíduos infectados evolui para a cura espontânea<sup>(30)</sup>; os demais, no segundo estágio da patogênese da hanseníase,

apresentam manifestações clínicas da doença que variam de acordo com o tipo de resposta imunológica predominante no hospedeiro<sup>(31)</sup>.

**Figura 10** – Modelo dos três estágios da patogênese da hanseníase.



**Legenda:** Na distribuição esquemática se encontram as classificações clínicas da hanseníase segundo Ridley & Jopling (1966) e da Organização Mundial da Saúde.

**Abreviações:** Tuberculóide-Tuberculóide (TT); *Borderline*-Tuberculóide (BT); *Borderline*-*Borderline* (BB); *Borderline*-Lepromatosa (BL); Lepromatoso-Lepromatoso (LL); Indeterminada (I); Reação do Tipo 1 (RT1); Reação do Tipo 2 (RT2); Poliquimioterapia (PQT); *T-helper* 1 (Th1); *T-helper* 2 (Th2).

**Fonte:** Adaptado de MIRA, Marcelo T. *Genetic Host Resistance and Susceptibility to Leprosy. Microbes and Infection*. 2006. Sauer et.al. *Genetics of Leprosy: Expected and Unexpected Developments and Perspectives. Clinics in Dermatology*. 2015.

A hanseníase apresenta um amplo espectro clínico de manifestações que, segundo a classificação de Ridley e Jopling<sup>(32)</sup>, se distribui em dois polos e três formas intermediárias. Um dos polos deste espectro é ocupado pela forma tuberculóide (TT), localizada, com lesões bem definidas, ausência de bacilos na pele e nervos, associada com uma forte resposta imunológica do tipo Th1 (celular). No polo oposto está a forma lepromatosa (LL) da doença, sistêmica, com múltiplas lesões de pele, presença de bacilos em pele e nervos, associada com uma resposta imunológica do tipo Th2 (humoral). Entre os dois polos se encontram as formas

intermediárias *borderline*-tuberculóide (BT), *borderline-borderline* (BB) e *borderline*-lepromatosa (BL). A forma indeterminada (I) foi proposta como sendo um estágio inicial e transitório que pode evoluir para a cura espontânea ou para uma das cinco formas do espectro. Ao longo deste espectro da doença, do polo TT ao LL, verifica-se uma redução da resposta imune celular, aumento da carga bacilar, do número de lesões cutâneas e, conseqüentemente, de acometimento e dano de nervos periféricos<sup>(33-35)</sup>.

A OMS classifica a doença, para fins operacionais de tratamento, em paucibacilar (PB) ou multibacilar (MB). A hanseníase paucibacilar é caracterizada por até cinco lesões de pele. Já a doença multibacilar se caracteriza por cinco ou mais lesões de pele<sup>(36)</sup>. Os pacientes BB, BL e LL geralmente são MB, apresentando baciloscopia positiva; os pacientes BT e TT são geralmente PB, por apresentar frequentemente baciloscopia negativa<sup>(1, 3, 32)</sup>. O mecanismo exato de transmissão do bacilo não foi completamente elucidado, mas acredita-se que ocorra principalmente através do contato com secreções das vias respiratórias de indivíduos afetados e não tratados com a forma MB da doença<sup>(37)</sup>.

A hanseníase, se não diagnosticada e tratada no início, pode vir a evoluir para diferentes graus de incapacidades (**tabela 1**)<sup>(38)</sup>. As incapacidades podem ser consideradas como alterações fisiológicas ou anatômicas que impedem ou dificultam de modo permanente ou temporário, uma pessoa de desenvolver suas atividades diárias, até mesmo afetando sua convivência em um ambiente social. As incapacidades primárias observadas nos pacientes portadores da hanseníase se devem ao processo inflamatório do organismo na tentativa de destruir o bacilo diretamente ou as células por ele parasitadas<sup>(39, 40)</sup>. A neurite derivada da hanseníase pode levar ao comprometimento funcional dos nervos periféricos, a principal causa das limitações físicas associadas à doença: a condição é comum e, muitas vezes, irreversível. A neuropatia afeta fibras sensitivas, autonômicas e motoras, levando a limitações funcionais de face, membros superiores e inferiores, principalmente<sup>(33, 39)</sup>. Em 2015, aproximadamente 6,67% (14.059) de casos notificados em todo o mundo apresentaram grau de incapacidade do tipo II<sup>(26)</sup>.

**Tabela 1 – Critérios de avaliação do grau de incapacidade e da função neural**

<b>Grau de Incapacidade</b>	<b>Características</b>
0	Nenhum problema com olhos, mãos e pés.
I	Diminuição ou perda da sensibilidade nos olhos, mãos ou pés (sem sensibilidade ao toque da caneta).
II	Olhos: Lagofalmo e ou ectrópico; triquíase; opacidade corneana central; acuidade visual menor que 0,1 ou menos a 6 metros de distância; Mãos: Lesões tróficas e/ou traumáticas; garras; reabsorção; mão caída; Pés: Lesões tróficas e/ou traumáticas; garras; reabsorção; pé caído; contratura do tornozelo.

**Fonte:** Portaria Nº 3.125, de 7 de Outubro de 2010 – Aprova as Diretrizes para Vigilância, Atenção e Controle da Hanseníase. 2010.

### 1.3.1. ESTADOS REACIONAIS EM HANSENÍASE

Os Estados Reacionais (ER) em hanseníase podem ser considerados como um terceiro estágio da doença (**figura 10**) são processos inflamatórios repentinos e intensos que acometem indivíduos em todos os estágios da doença, incluindo antes e no momento do diagnóstico, durante o tratamento e mesmo após a cura da hanseníase<sup>(3, 4, 41)</sup>. Os ER atingem cerca de 30 a 50% dos pacientes que desenvolvem hanseníase, sendo hoje os principais responsáveis pela ocorrência de incapacidades de grau II<sup>(42-44)</sup>. Estudos de coorte estimam que 16 a 56% dos pacientes desenvolvem incapacidades irreversíveis devido aos ER<sup>(7, 45-47)</sup>.

Os mecanismos fisiopatológicos dos ER ainda são desconhecidos, mas é sabido que ocorre a ativação de um processo inflamatório, de forma repentina e exacerbada, nas lesões pré-existentes e/ou em novas lesões, frequentemente com acometimento de nervos periféricos<sup>(44, 48, 49)</sup>. Estudos descrevem fatores de risco que estariam relacionados ao seu desenvolvimento, entre os principais, a carga bacilar e a forma clínica da doença. Mais recentemente, variações genéticas do hospedeiro também têm sido envolvidas no controle da suscetibilidade à ocorrência dos episódios reacionais<sup>(50)</sup>.

Existem dois tipos principais de estados reacionais: a Reação do Tipo 1 (RT1) e a Reação do Tipo 2 (RT2).

### 1.3.1.1. REAÇÃO DO TIPO 1

A RT1 é caracterizada por uma hipersensibilidade retardada a antígenos do *M. leprae* (reação do tipo IV ou *Gell & Coombs*), com um aumento na resposta imune celular nas lesões; este aumento pode ser mantido durante um longo período de tempo<sup>(51-53)</sup>. O principal achado dermatopatológico na RT1 é um aumento no número de linfócitos na derme com uma perda da estrutura do granuloma. Além disso, células gigantes de Langerhans podem ser observadas nas fases tardias da RT1<sup>(41, 51)</sup>.

A RT1 acomete entre 10 a 30% dos pacientes com hanseníase, sendo que a ocorrência pode ser observada simultaneamente ao diagnóstico de hanseníase ou durante os dois primeiros anos de tratamento<sup>(43, 54)</sup>. As manifestações clínicas da RT1 são: infiltração de lesões pré-existentes associada ao surgimento de novas lesões, em forma de manchas ou placas; eritematosas (**figura 11**); dor e/ou espessamento de nervos periféricos com perda da função sensitivo-motora<sup>(55, 56)</sup>. Os sinais e sintomas surgem rapidamente e a intervenção terapêutica deve ser imediata para prevenir o desenvolvimento do dano neural permanente, com consequente estabelecimento de incapacidades e deformidades<sup>(7, 55, 57-59)</sup>.

**Figura 11** – Foto de paciente com Reação do Tipo 1 com múltiplas pápulas e placas eritematosas com limites pouco precisos.



**Fonte:** Atlas de Hanseníase. 2002.



Estudos epidemiológicos mostram que os principais fatores de risco ao desenvolvimento de RT1 são as formas clínicas *borderline* (BT, BB e BL), devido ao perfil de sua resposta imunológica contra o bacilo<sup>(43, 49, 60, 61)</sup>. Uma abordagem prospectiva na população do Nepal, por exemplo, observou que pacientes com doença *borderline* nos primeiros dois anos após o início da PQT<sup>(43, 54)</sup> ou com a forma clínica MB, apresentaram maior risco de desenvolver RT1<sup>(62)</sup>. Além da forma clínica *borderline*, estudos evidenciaram outros fatores de risco importantes para a ocorrência de RT1: (i) indivíduos com idade >15 anos no sul do Vietnã e ≥40 anos no Brasil estão em maior risco<sup>(44, 63)</sup>; (ii) índice baciloscópico (IB) maior do que 4+<sup>(56)</sup>; (iii) número de lesões no momento do diagnóstico<sup>(49, 64)</sup> e (iv) detecção de DNA do *M. leprae* por reação em cadeia da polimerase (PCR) em biópsias de lesões<sup>(63)</sup>.

O aparecimento de sinais e sintomas é abrupto na RT1; portanto, atenção imediata é necessária para reduzir as incapacidades permanentes decorrentes da doença<sup>(64)</sup>. A sobre-regulação de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF, IL-6, IL-1 $\beta$  e a IP-10 tem sido repetidamente observadas em pacientes com RT1 em diferentes populações<sup>(65-70)</sup>. Mesmo com o tratamento adequado e oportuno, até 40% dos pacientes com RT1 não conseguem a recuperação completa dos danos ocasionados por este tipo de ER<sup>(64)</sup>.

### 1.3.1.2. REAÇÃO DO TIPO 2

A RT2 é uma reação inflamatória aguda, sistêmica, que envolve a formação e depósitos de imunocomplexos (reação do tipo III ou *Gell & Coombs*) em pacientes que inicialmente apresentavam predominantemente uma resposta humoral<sup>(71, 72)</sup>. Inicialmente ocorrem depósitos de imunocomplexos nos tecidos, seguidos da ativação do sistema complemento, ativação de macrófagos e células T, com consequente aumento dos níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias, tais como o IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , TNF, IL-6 e IL-12<sup>(4, 65, 66, 68, 73-76)</sup>. No entanto, o exato mecanismo que desencadeia a RT2 permanece obscuro.

Os achados histopatológicos nas biópsias de pele de lesões agudas da RT2 demonstram predomínio de neutrófilos, eosinófilos e mastócitos. Em lesões crônicas, há uma redução de neutrófilos e um aumento do número de linfócitos e

plasmócitos<sup>(77)</sup>. Estudos de acompanhamento mostraram que os primeiros sinais são observados no primeiro ano após o início da PQT e aproximadamente um terço de todos os casos são observados simultaneamente com o diagnóstico da hanseníase<sup>(49, 78, 79)</sup>.

A apresentação clínica mais freqüente da RT2 é o Eritema Nodoso Hansênico (ENH), caracterizado pelo surgimento abrupto de lesões nodulares e altamente dolorosas (**figura 12**)<sup>(55)</sup>. Paralelamente ao ENH pode haver febre elevada, e uma variedade de complicações tais como neurite, irite, iridociclite, orquiepididimite, nefrite, artrite<sup>(74, 77)</sup>. É necessário o controle do processo inflamatório, alívio da dor e desconforto, bloqueio do desenvolvimento e extensão das alterações cutâneas, neurais, oculares e viscerais e a prevenção de novos episódios<sup>(4, 7, 55, 73)</sup>.

**Figura 12** – Foto de paciente com lesões características de Eritema Nodoso Hansênico.



**Fonte:** Hanseníase. 5ª Edição. 2015.

Este tipo de reação ocorre principalmente em pacientes MB, classificados com as formas clínicas BL e LL da doença<sup>(7, 80)</sup>. Os pacientes que apresentam índice baciloscópico (IB) acima de 4+ em esfregaços de pele apresentam maior risco para RT2<sup>(78, 81)</sup>. Existe uma grande variação de prevalência da RT2 em contextos geográficos e étnicos distintos. No Brasil, aproximadamente 37% dos

casos BL e LL desenvolvem RT2, enquanto na Índia, Nepal e Tailândia, a proporção é de entre 19-26%<sup>(74)</sup>. A maior incidência de RT2 no Brasil pode refletir a proporção relativamente grande de casos de hanseníase MB, em comparação com o Sudeste Asiático.

Em um estudo prospectivo de pacientes BL e LL indianos, acompanhados por 11 anos revelou que menos de 10% dos indivíduos que desenvolveram RT2 apresentaram um episódio isolado, ao passo que 62% tinham ENH crônico<sup>(54)</sup>. Na Etiópia, 63% dos indivíduos apresentaram mais de um episódio de ENH, enquanto 37% apresentaram um único evento<sup>(79)</sup>.

#### 1.4. DIAGNÓSTICO DA HANSENÍASE

O diagnóstico da hanseníase é essencialmente clínico; entretanto, alguns testes laboratoriais, como a baciloscopia e o exame histopatológico da biópsia de lesão de pele, podem ser utilizados para auxiliar no diagnóstico. A anamnese deve incluir o exame tópico de pele e a palpação dos nervos periféricos juntamente com a avaliação sensorial e motora<sup>(31, 82)</sup>.

Um dos primeiros testes a ser implementado para auxílio no diagnóstico e/ou classificação da hanseníase foi o teste intradérmico da Reação de Mitsuda<sup>(32)</sup>; no entanto, hoje este teste encontra-se em desuso. O exame baciloscópico de esfregaços cutâneos (linfa coletada dos lóbulos auriculares, cotovelos ou da própria lesão) é um procedimento laboratorial eficaz e de baixo custo. A coloração é feita pelo método de Ziehl-Neelsen e a avaliação da carga bacilar é expressa como IB, que reflete o número de bacilos por campo microscópico e varia de 0 a 6+, como proposto por Ridley e Jopling (**tabela 2**). A correlação entre baciloscopia e a clínica é de fundamental importância para o diagnóstico e classificação da hanseníase. Na forma tuberculóide, a baciloscopia é geralmente negativa (IB = 0); por sua vez, apresenta-se fortemente positiva na forma lepromatosa (IB = 6+) e apresenta valores variáveis nas formas BT, BB e BL. Na forma Indeterminada, os bacilos estão ausentes ou escassos<sup>(32, 82, 83)</sup>.

**Tabela 2 – Índice Baciloscópio para 100 Campos Microscópicos**

IB	Leitura
0	Ausência BAAR em 100 campos microscópicos
1+	1 – 10 BAAR em 100 campos microscópicos
2+	10 – 100 BAAR em 100 campos microscópicos
3+	100 – 1.000 BAAR em 100 campos microscópicos
4+	1.000 – 10.000 BAAR em 100 campos microscópicos
5+	10.000 – 100.000 BAAR em 100 campos microscópicos
6+	> 100.000 BAAR em 100 campos microscópicos

**Abreviações:** *Bacilo Álcool-Ácido Resistente (BAAR); Índice Baciloscópio (IB).*

**Fonte:** Ridley DS, Jopling WH. *Classification of Leprosy According to Immunity. A Five-Group System. International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases: Official Organ of the International Leprosy Association.* 1966.

O exame histopatológico da biópsia de lesão de pele é um procedimento auxiliar para o diagnóstico da hanseníase e baseia-se na análise microscópica de cortes de tecidos corados por hematoxilina-eosina, visando identificar presença de granulomas de células epitelióides, danos neurais, infiltrados celulares e espessamento de tecidos<sup>(32)</sup>. Estes achados auxiliam no entendimento do perfil da resposta imunológica do paciente frente aos antígenos do *M. leprae*, bem como na definição do protocolo de tratamento.

Imunoensaios para detecção de anticorpos IgM anti-glicolípido fenólico-I (PGL-I)<sup>(84)</sup> e o método de PCR podem ser empregados como ensaios alternativos de diagnóstico. A detecção do anticorpo anti-PGL-I é realizada através da análise do soro do paciente pelo teste de ELISA (do inglês, *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*), existindo uma correlação entre o nível detectado e a carga bacilar<sup>(85, 86)</sup>. Os pacientes PB, em sua maioria, apresentam sorologia anti-PGL-I negativa, enquanto os pacientes MB tendem a ser soro-positivos<sup>(86-88)</sup>. Apesar de o teste apresentar uma baixa sensibilidade e alta especificidade, os dados sorológicos vêm sendo de grande ajuda para classificação clínica e possível definição da terapia medicamentosa. Testes rápidos para detecção de anticorpos anti-PGL-I vem sendo propostos<sup>(86)</sup>, no entanto, estes precisam ser validados para possível implementação laboratorial em massa.

A introdução de metodologias moleculares como a PCR para o diagnóstico laboratorial da hanseníase, propiciou a detecção rápida e sensível do DNA do *M. leprae* a partir de amostras de *swab* nasais<sup>(89)</sup>, biópsia de pele<sup>(90)</sup> e em sangue

periférico<sup>(91)</sup>. A técnica apresenta 100% de especificidade e 90% de sensibilidade em pacientes com a forma MB da doença; nos PB, a sensibilidade oscila entre 34% a 80%<sup>(92)</sup>. A associação entre a clínica e dados de PCR e outros exames laboratoriais disponíveis pode ter grande utilidade na elucidação dos casos de hanseníase de difícil diagnóstico clínico.

## 1.5. TRATAMENTO DA HANSENÍASE

A busca de tratamento efetivo para a cura da hanseníase exigiu grandes investimentos, principalmente no século passado. Na década de 50, o tratamento era feito com monoterapia baseada no antibiótico dapsona (DDS – sulfona / di-amino-diferil-sulfona), sendo este o tratamento padrão para todos os pacientes. No entanto, esta estratégia resultou no aparecimento de cepas de *M. leprae* resistentes à DDS em algumas regiões, chegando a 40 – 70% dos novos casos diagnosticados na época<sup>(93, 94)</sup>. Na década de 70, a rifampicina, muito eficaz no combate ao *M. leprae*, passou a ser utilizada como monoterapia no tratamento da hanseníase. Contudo, em 1976, foram relatados os primeiros casos de resistência à rifampicina<sup>(95)</sup>. Sendo assim, a partir de 1981, a OMS passou a recomendar o uso da PQT para o tratamento da hanseníase. A PQT é composta pelos medicamentos dapsona (bacteriostática), clofazimina (bacteriostática e antiinflamatória) e rifampicina (bactericida), e a combinação destes fármacos são adaptados de acordo com a forma clínica apresentada pelo paciente<sup>(96, 97)</sup>.

Desde 1995, a PQT é disponibilizada global e gratuitamente para todos os pacientes com hanseníase. Pacientes PB devem ser tratados com dapsona e rifampicina por seis meses; pacientes do grupo MB devem ser tratados com dapsona, rifampicina e clofazimina por 12 meses (para uso pediátrico, as doses são ajustadas), conforme resumido na **figura 13**<sup>(98, 99)</sup>.

**Figura 13 – Esquema de tratamento da PQT para hanseníase.**

Cada blister contém medicação para 4 semanas de tratamento.



Blister para PB adultos

**Tratamento PB para adultos:**

- **Uma vez ao mês:** Dia 1
    - 2 cápsulas de rifampicina (300 mg X 2)
    - 1 comprimido de dapsona (100 mg)
  - **Uma vez ao dia:** Dias 2–28
    - 1 comprimido de dapsona (100 mg)
- Tratamento completo:** 6 blisters



Blister para PB crianças

**Tratamento PB para crianças (10 a 14 anos)**

- **Uma vez ao mês:** Dia 1
    - 2 cápsulas de rifampicina (300 mg+150 mg)
    - 1 comprimido de dapsona (50 mg)
  - **Uma vez ao dia:** Dias 2–28
    - 1 comprimido de dapsona (50 mg)
- Tratamento completo:** 6 blisters

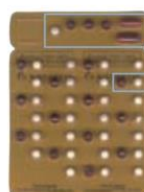
Para crianças com menos de 10 anos as doses devem ser ajustadas de acordo com o peso corpóreo.



Blister para MB adultos

**Tratamento MB para adultos:**

- **Uma vez ao mês:** Dia 1
    - 2 cápsulas de rifampicina (300 mg X 2)
    - 3 cápsulas de clofazimina (100mg X 3)
    - 1 comprimido de dapsona (100 mg)
  - **Uma vez ao dia:** Dias 2–28
    - 1 cápsula de clofazimina (50 mg)
    - 1 comprimido de dapsona (100 mg)
- Tratamento completo:** 12 blisters



Blister para MB crianças

**Tratamento MB para crianças (10 a 14 anos)**

- **Uma vez ao mês:** Dia 1
    - 2 cápsulas de rifampicina (300 mg+150 mg)
    - 3 cápsulas de clofazimina (50 mg X 3)
    - 1 comprimido de dapsona (50 mg)
  - **Uma vez ao dia:** Dias 2–28
    - 1 cápsula de clofazimina dias intercalados (50 mg)
    - 1 comprimido de dapsona (50 mg)
- Tratamento completo:** 12 blisters

Para crianças com menos de 10 anos as doses devem ser ajustadas de acordo com o peso corpóreo.

**Legenda:** Miligrama (mg); Multibacilar (MB); Paucibacilar (PB).

**Fonte:** Adaptado de *World Health Organization – MDT Regimens*. 2014.

## 1.6. TRATAMENTO DOS ESTADOS REACIONAIS

A OMS recomenda o uso de corticosteroide no tratamento da RT1 e da talidomida para o tratamento do ENH. O diagnóstico é mais difícil quando os quadros são tardios em relação ao término da PQT, devido à necessidade de diferenciação com os eventuais quadros de recidiva. O retardo no diagnóstico diferencial entre recidiva e reação hansênica pode levar ao atraso na decisão da conduta terapêutica, o que contraria o atendimento das necessidades dos pacientes por intervenções rápidas<sup>(60)</sup>. O tratamento a base de corticosteroide preconizado para ER foi iniciado na década de 50<sup>(100)</sup>.

A terapêutica convencional para a RT1 é a prednisona, 1-2 mg/kg/dia, com uma redução gradativa na medida de melhora do paciente. O tratamento é prolongado (duração média de três a seis meses), com o objetivo de controlar a inflamação aguda, diminuindo os danos neurais e a dor<sup>(41, 101)</sup>. Apesar do tratamento

adequado, cerca de 40% dos pacientes com RT1 podem permanecer com algum dano neural permanente <sup>(64)</sup>.

Já na RT2, para o ENH o tratamento de primeira escolha é à talidomida; contudo, cuja utilização em mulheres em idade fértil esta regulamentado na Lei 10.651, pela possibilidade de teratogenicidade<sup>(102)</sup>. Na eventualidade de neurite, irite, iridociclite, orquiepididimite, nefrite, artrite, impõe-se a instituição de corticosteróide na dose inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona com retirada lenta<sup>(101)</sup>. A dose usual de talidomida varia de 100-400 mg/dia, dependendo da gravidade do caso em leve, moderado e grave. A talidomida possui como mecanismo de ação o controle da inflamação sistêmica através da ação inibitória sobre o *TNF- $\alpha$* <sup>(97)</sup>.

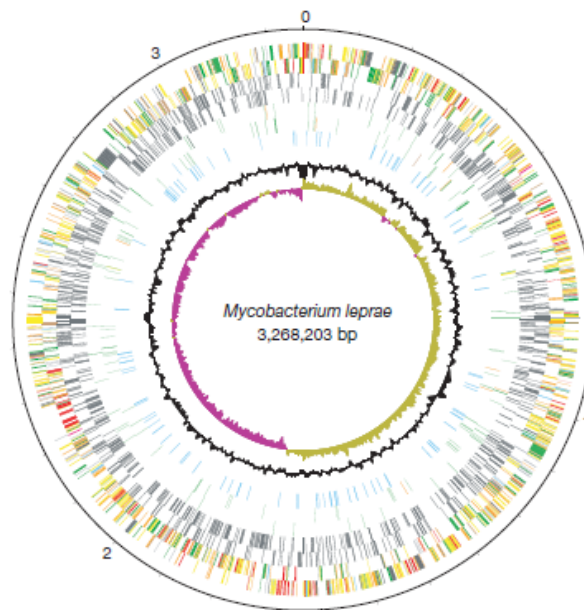
## 1.7. GENÉTICA DA HANSENÍASE

### 1.7.1. GENÉTICA DO *M. leprae*

O sequenciamento completo do genoma do *M. leprae* foi publicado em 2001<sup>(103)</sup>. O genoma contém aproximadamente 1.600 genes codificadores de proteínas distribuídos em um total de 3.268.203 pares de bases (pb) e um teor médio de 57,8% G+C. A título de comparação, o genoma do *M. tuberculosis* contém cerca de 4.000 genes, 4.411.529 pb e 65,6% G+C. Isto pode explicar o maior tempo de duplicação, e conseqüentemente a incapacidade do cultivo do bacilo *M. leprae in vitro*. Dos 1.600 genes potencialmente ativos do *M. leprae*, 1.439 (89,6%) são homólogos ao *M. tuberculosis*<sup>(14)</sup>.

O genoma do *M. leprae* (**figura 14**) possui poucas sequências repetitivas, o que indica que este bacilo preservou apenas os genes imprescindíveis para a sua sobrevivência. Cerca de 50% do genoma do *M. leprae* contém genes codificadores de proteínas e 27% é ocupado por pseudogenes. O aparecimento de pseudogenes pode indicar uma mudança na evolução adaptativa do bacilo de um modo livre para um parasitismo intracelular<sup>(14)</sup>. Os restantes 22,5% do genoma não caracterizam genes ou pseudogenes e podem corresponder a sequências regulatórias ou mesmo restos de genes irreconhecivelmente mutados<sup>(103)</sup>.

**Figura 14** – Mapa genômico do *Mycobacterium leprae*.



**Legenda:** A imagem mostra a posição e orientação dos genes conhecidos, pseudogenes e sequências repetitivas. A escala em Mb está indicada do lado de fora do genoma.

**Fonte:** Cole ST *et. al. Massive Gene Decay in the Leprosy Bacillus. Nature. 2001.*

No contexto da genética de suscetibilidade à hanseníase, uma das principais contribuições do sequenciamento completo do genoma do *M. leprae* foi a observação de que diferentes cepas do patógeno, distribuídas em regiões geográficas distintas e em diferentes períodos de tempo, apresentaram baixa variabilidade genética (**figura 4**)<sup>(11, 13)</sup>. Isso reforça a importância de estudos de fatores de risco genéticos do hospedeiro no controle da suscetibilidade à hanseníase, a fim de permitir um melhor entendimento dos fenótipos e endofenótipos da hanseníase.

### 1.7.2 GENÉTICA DA SUSCETIBILIDADE A FENÓTIPOS DA HANSENÍASE

Vários estudos epidemiológicos já comprovaram que somente a exposição ao *M. leprae* não é suficiente para o desenvolvimento da doença. A existência de variantes genéticas do hospedeiro exercendo um forte impacto sobre o controle da suscetibilidade à hanseníase é, hoje, amplamente aceita<sup>(34, 61)</sup>.



A investigação da existência de fatores genéticos envolvidos na suscetibilidade humana à hanseníase teve início no século XIX, com os primeiros estudos observacionais que indicaram a presença de um componente familiar de suscetibilidade à doença<sup>(104)</sup>. Em 1972, um estudo com 102 pares de gêmeos realizado na Índia revelou maior taxa de concordância para hanseníase *per se* entre gêmeos monozigóticos (60%) quando comparados a gêmeos dizigóticos (20%). Quando avaliados por formas clínicas, 52% dos gêmeos monozigóticos foram concordantes, contra 15% dos gêmeos dizigóticos<sup>(18)</sup>. Um estudo subsequente relatou 59,7% de concordância para hanseníase *per se* em gêmeos monozigóticos quando comparados a 20% em dizigóticos<sup>(105)</sup>. Estes achados indicam a existência de um forte componente genético controlando suscetibilidade do hospedeiro à hanseníase *per se*, bem como ao espectro de manifestações clínicas.

No final da década de setenta, diversos estudos baseados em análises de segregação complexa (ASC) foram realizados, visando à descrição do modelo de herança genética envolvido na transmissão dos fenótipos da hanseníase. Mais recentemente, uma ASC realizada por nosso grupo, após o recrutamento completo da população da Colônia do Santo Antônio do Prata, no Pará resultou na rejeição do modelo predominantemente ambiental no controle da suscetibilidade à doença<sup>(106)</sup>. Este estudo indicou a dependência familiar por efeito de um gene principal juntamente com a transmissão de herança co-dominante como modelo genético ideal para explicar o enriquecimento de fatores de risco genéticos para suscetibilidade à hanseníase *per se* nesta população.

Os conhecimentos adquiridos nas últimas duas décadas permitiram avanços no desenvolvimento de métodos e ferramentas de análise genética, como: (i) estudos de ligação envolvendo regiões genômicas candidatas a fim de localizar genes responsáveis por determinado efeito; (ii) estudos de associação, eficientes na identificação de alelos de risco de genes candidatos e, (iii) mais recentemente, os *scan* genômicos de ligação e associação<sup>(2, 3, 92)</sup>.

Até a virada do milênio, diversos *loci* haviam sido investigados para ligação com hanseníase, em estudos *loci* candidatos escolhidos com base na presença de genes possivelmente envolvidos no controle da patogênese da doença. No **apêndice I** destacam-se os achados de ligação entre hanseníase e as regiões genômicas 10p13<sup>(1, 107)</sup>, 20p12<sup>(108, 109)</sup>, 6q25-q27<sup>(1)</sup>, 6p21<sup>(1)</sup>, 17q11-q21<sup>(109, 110)</sup>, 21q22<sup>(111)</sup>, 2p14<sup>(112)</sup>, 4q22<sup>(112)</sup>, 6q24-26<sup>(112)</sup>, 8q24<sup>(112)</sup> e 16q24<sup>(112)</sup>.

Entre os *loci* encontrados nos estudos de ligação, a região 6p21 desperta grande interesse por abrigar os genes do sistema de antígenos leucocitários humanos (*Human Leukocyte Antigens*, HLA), denominação utilizada para designar o Complexo Maior de Histocompatibilidade (*Major Histocompatibility Complex*, MHC)<sup>(113, 114)</sup>. O *locus HLA* contém grande número de genes envolvidos nos processos de apresentação de antígenos e de interações célula-célula nas respostas imunológicas, mecanismos importantes na regulação do balanço entre as respostas do tipo Th1 e Th2<sup>(113, 115)</sup>.

Investigar a relação entre doença e variantes gênicas localizadas no sistema HLA é extremamente difícil. O *locus HLA* é muito denso em genes que possuem enormes diversidades alélicas, muitas vezes variantes associadas entre si, em fenômeno denominado Desequilíbrio de Ligação (DL)<sup>(3)</sup>. Os achados mais consistentes de associação genética na hanseníase são entre a doença e variantes localizadas em genes do sistema HLA (**apêndice II**), como o *HLA-A*<sup>(116-123)</sup>, *HLA-DR*<sup>(124-126)</sup>, *C4B*<sup>(127)</sup>, *HLA-DQA1*<sup>(109, 128-131)</sup>, *HLA-DQB1*<sup>(120, 128, 129)</sup>, *HLA-DRB1*<sup>(120, 128-137)</sup>, *TNF*<sup>(114, 125, 129, 133, 138-146)</sup>, *LTA*<sup>(129, 140, 147)</sup>, *MICA*<sup>(122, 133)</sup>, *MICB*<sup>(133)</sup> e *TAP*<sup>(148)</sup>.

Diversos outros genes, não ligados à região HLA também vêm sendo encontrados em associação com a hanseníase. Entre os achados já descritos em ligação e/ou associação com fenótipos da doença (**apêndice III**) estão a *BCHE* (3q26.1-q25.2)<sup>(149)</sup>, *C13orf31/LACC1* (13q14.11)<sup>(150)</sup>, *CASP8* (2q33-q34)<sup>(151)</sup>, *CCDC122* (13q14.11)<sup>(150)</sup>, *CCDC122-LACC1* (13q14.11)<sup>(152)</sup>, *CFH* (1q32)<sup>(153, 154)</sup>, *CR1* (1q32)<sup>(140)</sup>, *CUBN* (10p12.31)<sup>(155)</sup>, *CYP19A1* (15q21.1)<sup>(151)</sup>, *DEFB1* (8p23.1)<sup>(156)</sup>, *ERBB2* (17q12)<sup>(157)</sup>, *FCN1* (9q34)<sup>(158)</sup>, *FCN2* (9q34.3)<sup>(153, 159)</sup>, *IFNG* (12q14)<sup>(160-163)</sup>, *IL1R1* (2q12)<sup>(146)</sup>, *IL4* (5q31.1)<sup>(151)</sup>, *IL6* (7p21)<sup>(164)</sup>, *IL10* (1q31-q32)<sup>(138, 140, 142, 146, 164-171)</sup>, *IL-10RB* (21q22.11)<sup>(164)</sup>, *IL12B* (5q31.1-q33.1)<sup>(172-175)</sup>, *IL12RB2* (1p31.3-p31.2)<sup>(176)</sup>, *IL18R1/IL18RAP* (2q12)<sup>(174)</sup>, *IL23R* (1p31.3)<sup>(175)</sup>, *KIR* (19q13.4)<sup>(177)</sup>, *LAMA2* (6q22-q23)<sup>(178)</sup>, *LRRK2* (12q12)<sup>(179, 180)</sup>, *LTA4H* (12q22)<sup>(181)</sup>, *MBL2* (10q21)<sup>(143, 153, 182, 183)</sup>, *MRC1* (10p12.33)<sup>(160, 184)</sup>, *NEBL* (10p12)<sup>(155)</sup>, *NFKB1* (4q24)<sup>(151)</sup>, *NOD2* (16q21)<sup>(150, 152, 185)</sup>, *OPA1* (3q29)<sup>(186)</sup>, *PAR1/F2R* (5q13)<sup>(151)</sup>, *PARK2/PACRG* (6q25.2-q27/6q26)<sup>(187-192)</sup>, *RIPK2* (8q21)<sup>(179)</sup>, *SLC11A1/NRAMP1* (2q35)<sup>(140, 141, 193-196)</sup>, *SOD2* (6q25.3)<sup>(197)</sup>, *TGFBR2* (3p22)<sup>(164)</sup>, *TLR1* (4p14)<sup>(198-201)</sup>, *TLR2* (4q32)<sup>(202-204)</sup>, *TLR4* (9q33.1)<sup>(140, 205)</sup> e *VDR* (12q13.11)<sup>(140, 143, 206, 207)</sup>.

Mais recentemente, uma primeira varredura genômica de associação em hanseníase (*Genome-Wide Association Study – GWAS*) foi realizada em uma

amostra populacional chinesa. Inicialmente, um total de 491.883 *SNPs* (do inglês, *Single Nucleotide Polymorphism*) foram genotipados em 706 casos e 1.225 controles. Subsequentemente, 93 *SNPs* com forte evidência de associação foram replicados em três amostras populacionais caso/controle formadas predominantemente por chineses Han. O resultado foi a identificação de 15 *SNPs* localizados em sete genes – *CCDC122*, *LACC1*, *NOD2*, *TNFSF15*, *LRRK2*, *RIPK2* e *HLA-DR-DQ* – associados com a suscetibilidade à hanseníase<sup>(208)</sup>. Os autores situam estes genes, exceto *LACC1* e *CCDC122*, na mesma via do *PARK2*, demonstrando novamente a importância desses genes no controle da suscetibilidade à hanseníase.

Na tentativa de replicar esses achados, Wong e cols. genotiparam os mesmos marcadores em uma amostra populacional proveniente de oeste da África (caso/controle). Apenas as variantes dos genes de função desconhecidas, *LACC1* e *CCDC122*, foram replicadas<sup>(131)</sup>. Em 2011, Zhang realizou um novo *GWAS* expandido para a hanseníase, combinando os dados publicados<sup>(208)</sup> com uma amostra populacional adicional de 4.367 controles de ascendência chinesa<sup>(209)</sup>. Eles identificaram o gene *IL23R* como um novo gene de suscetibilidade e observaram uma interação entre *NOD2* e *RIPK2* na resposta imune do hospedeiro no processo de infecção.

Em seguida, cinco genes, *CCDC122*, *LACC1*, *NOD2*, *HLA-DR* e *RIPK2*, foram replicados em uma amostra populacional vietnamita<sup>(210)</sup>. Em 2014 Liu e cols. realizaram um *GWAS* em hanseníase composto por três etapas na população chinesa utilizando 8.313 casos e 16.017 controles. Além de confirmar todos os *loci* publicados anteriormente, foram descobertos seis novos *loci* de suscetibilidade à hanseníase<sup>(211)</sup> (**apêndice IV**).

### 1.7.3. GENÉTICA DOS ESTADOS REACIONAIS DA HANSENÍASE

A primeira evidência de associação entre os ER e polimorfismos genéticos vieram de estudos envolvendo o gene *C4B*. Um pressuposto amplamente aceito é que a RT2 é uma doença mediada por imunocomplexos. Os fatores do sistema complemento C4b e C3b são conhecidos por induzir a opsonização de

componentes microbianos para a absorção eficiente por macrófagos<sup>(212)</sup>. Uma possível função do sistema complemento na evasão imune pelo *M. leprae* foi sugerida pela co-localização de C3 e PGL-1 nas regiões lipídicas das membranas celulares<sup>(213)</sup>. Em uma amostra brasileira, o alelo C4B\*Q0 foi associado com risco à hanseníase *per se* quando os casos foram comparados com controles saudáveis ( $p = 2,7 \times 10^{-5}$ ). A frequência alélica do C4B\*Q0 foi significativamente maior entre os casos de RT2 (22 indivíduos), quando comparado com os pacientes LL que não desenvolveram reação (seis indivíduos –  $p = 0,006$ )<sup>(127)</sup>. Além disso, um aumento da frequência de *BF\*F1* foi observado nos pacientes com RT2. Estes resultados sugerem que o sistema complemento pode afetar tanto a fagocitose durante a reativação/exacerbação da resposta inflamatória na RT2 quanto a estimulação de respostas imunitárias celulares<sup>(127)</sup>.

Os genes descritos no trabalho em questão são potenciais marcadores genéticos para ER, bem como outros mediadores imunológicos (IL6, TLR1, TLR2 e NOD2) citados anteriormente; porém, nenhum estudo, até o presente momento, validou os achados descritos até agora. Como um importante passo para estabelecer marcadores de previsão para o desfecho de ER em pacientes com hanseníase, faz-se necessários estudos de replicação destes achados.

Uma nova evidência de associação entre os ER e polimorfismos genéticos envolvem os genes *Toll-Like Receptors* (TLRs). Os TLRs são proteínas transmembranas que desempenham um papel fundamental na resposta inflamatória a patógenos microbianos<sup>(50, 203)</sup>. O *TLR1* está localizado no cromossomo 9q33.1, sua proteína forma um heterodímero com o TLR2 ou TLR6 e são responsáveis pelo reconhecimento de micobactérias: o heterodímero TLR1/TLR2 está envolvido no reconhecimento do *M. leprae*<sup>(214)</sup> e é crucial na resposta imune inata contra o patógeno, e TLR1/TLR6 parece estar relacionado a persistência do *M. leprae* nas células de Schwann<sup>(215)</sup>. Uma investigação envolvendo uma amostra da população nepalesa revelou polimorfismos em ambos *TLR1* e *TLR2* associados com RT1<sup>(203, 216)</sup>. Um polimorfismo funcional do *TLR1*, que provoca uma substituição de asparagina (N) por serina (S) (N248S), foi encontrado associado com a suscetibilidade aos ER da hanseníase em uma amostra populacional de Bangladesh<sup>(199)</sup>. Interessantemente, um estudo recente detectou associação entre o mesmo polimorfismo N248S e a suscetibilidade à hanseníase em uma amostra da população brasileira<sup>(201)</sup>.

Variações no gene *NOD2* foram analisadas na mesma amostra populacional Nepalesa no estudo de *TLR1* em ER<sup>(216)</sup>. Foram analisados 32 *SNPs* e observados múltiplos sinais de associação com hanseníase *per se*, RT1 e RT2. No entanto, um forte desequilíbrio de ligação (LD) no gene *NOD2* sugere que os sinais de associação podem não ser completamente independentes. Somente o *SNP* rs1131716 foi associado com o risco aumentado da forma LL da doença<sup>(185)</sup>.

O gene *SCL11A1*, também é conhecido como *Natural Resistance-Associated Macrophage Protein 1 (NRAMP1)*. O *Nramp1* controla a suscetibilidade a diversos patógenos intracelulares em estudos com camundongos<sup>(217, 218)</sup>. Um estudo realizado em uma amostra populacional brasileira revelou que o *SNP* 274C/T do gene *SCL11A1* está associado com ER. No entanto, os autores não esclarecem se os ER eram um critério de seleção para amostra de estudo. A presença do alelo C foi considerado um fator de risco para RT1, enquanto é protetor para a RT2<sup>(42)</sup>.

O gene *VDR* é conhecido como um regulador da resposta imune do hospedeiro contra processos infecciosos<sup>(219)</sup>. Em uma amostra populacional Nepalesa, o alelo T do *SNP* rs2228570 (*VDR-FokI*) foi estatisticamente considerado um fator de risco para RT1<sup>(143)</sup>. Estes resultados ainda necessitam ser replicados.

Um estudo prospectivo do nosso grupo em uma amostra da população brasileira resultou em fortes evidências implicando variantes do gene *IL6* com a suscetibilidade do hospedeiro à RT2. Após o diagnóstico, os pacientes com hanseníase foram monitorados por pelo menos um ano para a ocorrência de ER. Os pacientes que desenvolveram RT1 ou RT2 dentro do período de estudo foram incluídos no grupo de casos, e pacientes com hanseníase que não desenvolveram reações foram usados para compor o grupo controle. Os casos de RT1 e RT2 foram pareados com controles por forma clínica da hanseníase e comparadas para as frequências alélicas de marcadores cobrindo fisicamente todo o gene *IL6*. Não foi observada associação entre os marcadores da *IL6* com RT1. No entanto, foram detectados dois sinais independentes de associação com RT2, sendo um deles capturado pelo *SNP* rs1800795, uma variante com impacto conhecido sobre a expressão de *IL6*. Estes resultados suportam um papel importante da *IL6* no desenvolvimento de RT2<sup>(61)</sup>.

Mais recentemente, um estudo de replicação dos achados do *GWAS* na população chinesa replicou os achados para os genes *HLA-DR*, *CCDC122-LACC1*, *RIPK2* e *NOD2*, mas falhou em replicar o *locus TNFSF15*<sup>(131, 210)</sup>. Em paralelo, o

mesmo grupo observou que mais de 85% dos pacientes com hanseníase na amostra chinesa apresentavam incapacidades, levando à hipótese de que os ER da hanseníase poderiam ser o endofenótipo responsável por algumas das associações observadas na amostra chinesa – se verdadeira, algumas associações falhariam em replicar em outras populações. Com base nessa hipótese, a região cromossômica *TNFSF15* foi investigada como fator de risco para RT1 em uma amostra populacional vietnamita. Observou-se que o *SNP* rs6478108 localizado no *TNFSF15* estava fortemente associado com RT1, mas não com hanseníase em pacientes sem RT1. Além disso, este *SNP* do gene *TNFSF15* faz parte de um bin de *SNPs* altamente correlacionados que se estendem para a proximidade do gene vizinho *TNFSF8*. Um mapeamento fino dos *SNPs* bins *TNFSF15-TNFSF8* identificou um grande número de marcadores significativamente associados com RT1 em amostra populacional vietnamita e brasileira. No entanto, os únicos *SNPs* que puderam ser replicados em uma segunda amostra de pacientes brasileiros com RT1 estavam sobrepondo o gene *TNFSF8*. Estes resultados demonstraram que *SNPs* no *locus TNFSF15-TNFSF8* anteriormente associado à hanseníase *per se* são de fato fatores de risco para RT1<sup>(220)</sup>; além disso, o gene mais provável de estar causando este efeito é o *TNFSF8*, e não o *TNFSF15* (**apêndice V**).

## 1.8. INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E REDES BAYESIANAS

Desde os tempos mais remotos, a inteligência é objeto de estudo. Com o surgimento do computador, surgiram diversas pesquisas com foco no desenvolvimento de máquina capaz de raciocinar. O matemático britânico Alan Turing, personagem importante na história da computação e da Inteligência Artificial (IA), publicou em 1950 um artigo nomeado “*Computing Machinery and Intelligence*”, no qual apresenta conceitos sobre aprendizagem de máquina, algoritmos genéricos e aprendizagem por esforço, além do hoje conhecido “teste de Turing” cujo objetivo é identificar, em uma máquina, capacidade de inteligência equivalente à do ser humano<sup>(221)</sup>.

Atualmente, um dos desafios da prática médica é conseguir sistematizar a análise de uma grande quantidade de dados dos pacientes, resultados da aplicação

de um arsenal sempre crescente de métodos e tecnologias de auxílio ao diagnóstico. Além disso, contribuições vindas da pesquisa básica são, com frequência, difíceis de aplicar no dia a dia do consultório. Neste contexto, tecnologias sistematizadas de inteligência artificial capazes de simular o conhecimento de um especialista podem servir como suporte e auxílio nos processos de diagnósticos, processamento de dados e conhecimento, a fim de embasar nas tomadas de decisão<sup>(222)</sup>.

O Teorema de Bayes possibilita o estudo de diversas variáveis, determinando as probabilidades condicionais que as envolvem. O cálculo de probabilidade de interesse é conhecido como inferência probabilística. O processo de inferência bayesiana é a base do uso de Redes Bayesianas (RB) e consiste na obtenção da probabilidade de um evento *a posteriori* a partir da probabilidade *a priori*, ou seja, extraindo o conhecimento representado em uma rede já definida.

As RB são um modelo gráfico que representa os relacionamentos com cálculos probabilísticos, envolvendo, relacionando e correlacionando as variáveis de um domínio. Com isso, a estrutura formada pela RB indica como uma variável condiciona a outra, ou como um conjunto de variáveis condiciona-se num domínio<sup>(223)</sup>. Os relacionamentos entre variáveis em uma RB não representam necessariamente uma relação de causalidade. Entretanto, se os relacionamentos forem relações causais, então as distribuições obtidas da rede serão as distribuições das frequências relativas das variáveis<sup>(224, 225)</sup>.

A partir da RB gerada é possível realizar através de cálculos probabilísticos por meio da utilização da fórmula de probabilidade condicional do teorema proposto por Bayes<sup>(226)</sup>. Supondo dois eventos “A” e “B”, sabe-se que a probabilidade de “A” acontecer dado que “B” ocorreu é dada por **(equação 1)**:

$$\text{Equação 1} \quad P(A|B) = \frac{P(A, B)}{P(B)}$$

Onde:

P (A|B): Probabilidade de “A” dado que um evento “B” aconteceu;

P (A, B): Probabilidade de “A” e “B” terem acontecido;

P (B): Probabilidade do evento B ocorrer.

Uma vez que  $P(A, B)$  é o mesmo que  $P(B, A)$ , onde ambos representam a probabilidade de que “A” e “B” tenham ocorrido, e haja vista que (**equação 2**):

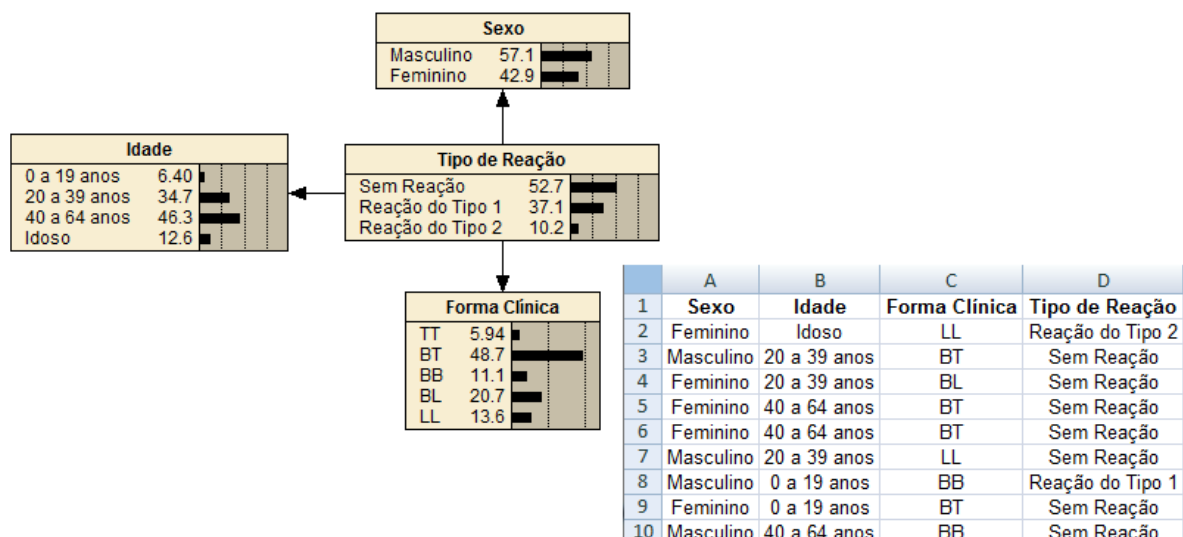
$$\text{Equação 2} \quad P(B|A) = \frac{P(B, A)}{P(A)}$$

Então é possível igualar as equações 1 e 2, pela reordenação de seus termos, resultando no Teorema de Bayes (**equação 3**).

$$\text{Equação 3} \quad P(A|B) = \frac{P(A|B) P(A)}{P(B)}$$

Uma vez construída a RB, é possível realizar análises nas correlações entre os atributos da rede. Na constituição das RB, os “nós” representam as variáveis, e os “arcos” as relações que condicionam as variáveis<sup>(227)</sup>. A rede pode ser bem mais ampla, com diversos “nós”, relacionando inúmeras variáveis. Esse modelo de representação tem a característica de ser maleável e a possibilidade de adaptação a novas informações e relações entre as variáveis. Assim, ao introduzir novas informações e relações, são verificadas alterações nas dependências e nos resultados. Um modelo de representação gráfica de uma RB, conforme utilizado neste estudo está apresentado na **figura 15**.

**Figura 15 –** Representação adaptada de uma RB



**Legenda:** As caixas “Sexo”, “Idade” e “Forma Clínica” representam as variáveis; e o arco que a une ao domínio “Tipo de Reação” representa a relação condicional probabilística que existe entre elas. Ao lado é representado as informações contidas na base de dados do arquivo Excel a ser inserida nas RB.



**Abreviações:** Tuberculóide-Tuberculóide (TT); *Borderline*-Tuberculóide (BT); *Borderline-Borderline* (BB); *Borderline*-Lepromatosa (BL); Lepromatoso-Lepromatoso (LL).

Na área da saúde, as RB estão entre as técnicas que têm tido sucesso em aplicações práticas na medicina, com destaque para os sistemas de avaliação racional, que possuem capacidade de trabalhar com um grande número de variáveis em análises que seriam extremamente difíceis ou até mesmo impossíveis de serem realizadas manualmente<sup>(222)</sup>. Assim, as RB vêm sendo aplicadas na área da saúde como ferramentas auxiliares de análise de dados, visando o apoio ao diagnóstico e decisão gerencial. Essas redes são usadas quando é necessário realizar uma previsão envolvendo cálculos de risco com alto grau de confiança. As RB são também utilizadas no auxílio da compreensão das relações existentes entre diversas variáveis que compõe um domínio, como o de previsão de risco<sup>(223, 228)</sup>.

Os sistemas de IA que fazem uso das RB são uma escolha para se trabalhar quando existem incertezas ou falta de informações acerca de um tema, pois permitem a atribuição de valores de confiabilidade para cada uma das variáveis de um domínio. Em uma RB, a atribuição de valores de confiabilidade provém do tratamento probabilístico dado às variáveis. Este tipo de tratamento fornece valores que variam de 0 a 1, ou em percentuais de 0% a 100%, como níveis de confiança, e não somente valores lógicos como “sim” e “não”, “verdadeiro” ou “falso”<sup>(228)</sup>.

Na literatura existem diversos sistemas baseados em RB criados a partir de dados clínicos<sup>(229-231)</sup>. Na hanseníase, a aplicabilidade das RB ainda se encontra restrita<sup>(228, 232-237)</sup>, mas já existem trabalhos publicados que fazem o uso de IA nesta doença<sup>(232, 233, 238-250)</sup>. A **tabela 3** apresenta os sistemas relacionados à hanseníase, descrito em publicações.

**Tabela 3 – Sistemas computacionais com aplicações na hanseníase**

CARACTERÍSTICA COMUM	ESPECIFICIDADE	AUTOR	ANO
Reconhecer padrões complexos e tomar decisões baseadas em dados.	Desenvolver hipóteses corroboradas pela medicina do século XX sobre a etiologia da doença a partir de descrições recolhidas dos pacientes do século XIX.	Corruble V., Ganascia J-G.	1996
	Explicar o desaparecimento da hanseníase na Noruega. Os dados foram analisados usando modelos epidemiológicos de transmissão e controle da doença.	Meima A. <i>et. al.</i>	2002
	Comparou as tendências previstas de detecção de casos na hanseníase e futuras estratégias de intervenção.	Fischer EAJ. <i>et. al.</i>	2011
Converter a linguagem humana em informações estruturadas.	Identificação de problemas psicossociais em pacientes de hanseníase. O resultado foi a descoberta de padrões discriminatórios por parte dos familiares e conhecidos dos pacientes, que os levam à ocultação da doença e à recusa ao tratamento.	Helene LMF., Rocha MT.	1998
Sistema desenvolvido para modelar a transmissão e controle da hanseníase, para projetar tendências epidemiológicas ao longo do tempo, produzir indicadores como taxas de detecção de prevalência, incidência e de casos da doença.	O SIMLEP pode auxiliar nas estratégias detecção precoce e realização da PQT.	Meima A. <i>et. al.</i>	1999
	Investigar o impacto da atual estratégia de eliminação da hanseníase na sua incidência e avaliar as consequências de não realizar esse controle.	Meima A. <i>et. al.</i>	2004
Modelar conhecimento, através da análise de dados, nos sistemas de apoio ao diagnóstico e na decisão gerencial.	Analisar a distribuição geográfica da hanseníase no município de Recife, Pernambuco. O sistema identificou áreas de possíveis subnotificação e alta transmissão.	Souza WV. <i>et.al.</i>	2001
	Analisar a possibilidade de distribuição geográfica que envolve a prevalência da hanseníase na região de Tamil Nadu, sul da Índia.	Joshua, V., Gupte, M., Bhagavandas, M.	2008
	Analisar a epidemiologia de hanseníase segundo a distribuição espacial e condições de vida da população.	Imbiriba, <i>et. al.</i>	2009
	Auxílio na identificação das probabilidades de um paciente com alta em hanseníase vir a desenvolver incapacidades relativas à limitação funcional, de atividades e a participação social.	Girardi DRM. <i>et. al.</i>	2010
	Utilizar algoritmos bayesianos para prever os efeitos das estratégias de controle da hanseníase no Brasil.	Smith RL., Gröhn YT.	2015
	Fornecer estimativas de prevalência de infecções não diagnosticadas, futuros diagnósticos e da efetividade do controle da hanseníase.	Crump, RE., Medley, GF.	2015
	O estudo utilizou dados geográficos e ambientais de pacientes diagnosticados com hanseníase em 2001 na Índia, apresentou evidências demonstrando o impacto dos fatores ambientais na transmissão da hanseníase.	Joshua, V., Mehendale, S.	2016
	O estudo produziu um atual modelo representativo da suscetibilidade à hanseníase sendo adaptável a diferentes populações.	Smith RL.	2016

Identificação e recolhimento de informações qualificadas em textos escritos em linguagem natural, com dados não estruturados ou semi-estruturados.	Foi encontrada na literatura a relação entre a talidomida e a IL-12. Pela análise da literatura, verificou que o uso da talidomida estava inibindo a produção da IL-12.	Weeber M. <i>et. al.</i>	2003
Modelo de aprendizagem em dados seqüenciais.	O modelo verifica o conceito de eficácia da PQT na hanseníase. O resultado demonstra que é possível zerar a probabilidade de recidiva da doença.	Abubakar, UY.	2007
Sistemas estruturados com base em interligações, nas quais os elementos (nós) são interligados formando uma rede.	Investigação das relações entre a evolução da hanseníase e as condições genéticas das células <i>Natural Killer</i> (NK)	Weitzel L. <i>et. al.</i>	2008
Representação gráfica das consequências de decisões tomadas e/ou decisões futuras, bem como os eventos aleatórios relacionados.	O estudo identificou padrões de redução no grau de incapacidade da admissão para alta.	Goncalves SD., Sampaio RF., Antunes CM.	2009
Modelo matemático desenvolvido.	Avaliar o impacto de diferentes estratégias de intervenção que visam a erradicação da hanseníase.	Mushayabasa S., Bhunu, CP.	2012
	Investigar o comportamento dos pacientes em relação ao tratamento e possível re-adequação dos tratamentos prescritos como a razão para a persistência da doença.	Chiyaka, ET. <i>et. al.</i>	2013

## 2. JUSTIFICATIVA

A hanseníase e seus ER são desencadeados por múltiplos fatores, dentre eles: contato com o agente etiológico; fatores ambientais; fatores socioeconômicos; hábitos de higiene pessoal e características individuais do hospedeiro e do patógeno. A influência específica de cada um desses fatores no desenvolvimento da doença e nas suas manifestações clínicas ainda não foi completamente elucidada. Mais obscura ainda é a importância de cada um dos fatores supracitados no desenvolvimento de episódios reacionais.

Com o avanço dos estudos em genética epidemiológica molecular, já foi comprovado o papel fundamental do perfil genético do hospedeiro e do patógeno na suscetibilidade a doenças infecciosas em geral. Em se tratando da hanseníase, o genoma do *M. leprae* é altamente conservado, o que reduz a influência desse fator. Já a variabilidade genética do hospedeiro é notoriamente importante como fator de controle de suscetibilidade. No caso dos ER, a contribuição de fatores genéticos do hospedeiro ainda é uma área pouco investigada, e os primeiros estudos são de publicação recente. Ainda, são raras as iniciativas no sentido de sistematizar o conhecimento produzido, combinando as informações com o objetivo de se estimar o risco da ocorrência de um determinado evento.

Os ER são, até o momento, imprevisíveis e a principal causa de incapacidades nos pacientes. A criação de um sistema informatizado capaz de prever um ER, baseado em dados clínicos e genéticos de pacientes, será, portanto, uma ótima ferramenta de auxílio no desenvolvimento de políticas públicas na saúde, visando minimizar as consequências destes agressivos eventos em pacientes com hanseníase.

### **3. OBJETIVOS DO DOUTORADO**

#### **3.1. OBJETIVO GERAL**

Desenvolver um sistema baseado em redes bayesianas de apoio à previsão de risco de pacientes diagnosticados com hanseníase desenvolverem estados reacionais, integrando dados clínicos, demográficos e genético-moleculares.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Desenvolver um sistema bayesiano de apoio a previsão de risco para cada uma das quatro amostras populacionais compostas por indivíduos afetados por hanseníase, acompanhados prospectivamente para a ocorrência de ER;
2. Avaliar o desempenho dos sistemas desenvolvidos no estudo;
3. Verificar a importância de cada variável individualmente em cada um dos sistemas desenvolvidos.

#### 4. MANUSCRITO DO ARTIGO A SER SUBMETIDO

##### **Prediction of the Occurrence of Leprosy Reactions Based on Bayesian Networks**

Rafael Saraiva de Andrade Rodrigues, PhD<sup>(1)</sup>; Luis Felipe Hartmann<sup>(2)</sup>; Mariane Martins de Araújo Stefani, PhD<sup>(3)</sup>; Samira Bühler-Sékula, PhD<sup>(3)</sup>; Ana Carla Pereira Latini, PhD<sup>(4)</sup>; Vinicius M. Fava, PhD<sup>(5)</sup>; Gerson Oliveira Penna, PhD<sup>(6)</sup>; Maria Araci de Andrade Pontes<sup>(7)</sup>; Heitor de Sá Gonçalves<sup>(7)</sup>; Rosilene Cruz<sup>(8)</sup>; Maria Lúcia Fernandes Penna<sup>(9)</sup>; Deborah Ribeiro Carvalho, PhD<sup>(2)</sup>; Claudia Maria Cabral Moro, PhD<sup>(2)</sup>; Julio Cesar Nievola, PhD<sup>(10)</sup>; Marcelo Távora Mira, PhD<sup>(1,11)</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, Graduate Program in Health Sciences, Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR, Curitiba, Paraná, Brazil; <sup>2</sup>Health Technology Graduate Program, PUCPR; <sup>3</sup>Tropical Pathology and Public Health Institute, Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil; <sup>4</sup>Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru, São Paulo, Brazil; <sup>5</sup>Program in Infectious Diseases and Immunity in Global Health, Research Institute of the McGill University Health Centre, and The McGill International TB Centre, Departments of Human Genetics and Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada.; <sup>6</sup>Tropical Medicine Centre, University of Brasília, Brasília, Brazil and Fiocruz Brasília; <sup>7</sup>Dona Libânia Dermatology Centre, Ceará, Brazil; <sup>8</sup>Tropical Dermatology and Venerology Alfredo da Matta Foundation, Amazonas, Brazil; <sup>9</sup>Epidemiology and Biostatistics Department, Federal University Fluminense, Rio de Janeiro, Brazil; <sup>10</sup>Computer Science Graduate Program, PUCPR; <sup>11</sup>Health and Biosciences School, PUCPR.

Correspondence: Prof. Marcelo T. Mira; Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Medical School/PPGCS; Rua Imaculada Conceição, 1155, Curitiba, Paraná, Brazil. CEP: 80215-901. e-mail: m.mira@pucpr.br.

## Abstract

**Introduction:** Leprosy reactions (LR) are severe, potentially nerve-damaging episodes of intense activation of the host immune inflammatory response, of unknown etiology. Prediction of such aggressive episodes may exert a positive impact over quality of life of leprosy-affected individuals.

**Aim:** To develop a platform able to predict risk of LR episodes using available clinical, demographic and genetic data.

**Methods:** 1,450 leprosy patients were enrolled and followed prospectively for the occurrence of LR. The prediction system based on Bayesian Networks was developed using NETICA software.

**Results:** Analysis of the complete database resulted in a system able to predict risk of LR with 68.4% sensitivity and 71.2% specificity. When molecular genetic information associated with LR was included, the performance increased to 78.9% sensitivity and 78.5% specificity.

**Conclusion:** We produced an easy-to-use computerized system that allows the identification of leprosy patients under high risk of developing LR.

**Keywords:** Leprosy; Leprosy Reactions; Bayesian Networks; Artificial Intelligence.

## INTRODUCTION

Leprosy reactions (LR) are characterized by an intense and sudden activation/reactivation of the host immune inflammatory response that may be diagnosed concomitantly with leprosy, during or even after treatment (1-4). LR requires immediate medical attention in order to prevent nerve impairment, motor disability and permanent anatomical deformities. In 2016, approximately 6.1% of newly detected leprosy cases (13,100) worldwide presented grade-2 disabilities at diagnosis (5), likely due to the occurrence of LR. Cohort studies estimate that, during the course of leprosy, 16 to 56% of the patients will develop irreversible nerve disabilities, again, mainly owing to the occurrence of reactional episodes (6-9). Recently, genetic variations of the host have been implicated in the control of susceptibility to the occurrence of LR (10, 11).

There are two major types of LR, of distinct clinical presentation: type-1 (T1R) and type-2 reaction (T2R). T1R affects 10-30% of leprosy patients and occur mostly within the first two years after leprosy diagnosis but it can also be detected after that period (12, 13). Known risk factors for T1R are: (i) clinical manifestation of leprosy within Ridley & Joplin's borderline forms BT-BL (14); (ii) age (older individuals are at higher risk) (15, 16); (iii) bacteriological index higher than 4+ (11); (iv) an increased number of lesions at the diagnosis (17, 18) and (v) DNA detection of *M. leprae* by polymerase chain reaction (PCR) in the lesion biopsies (16). The T2R mainly affects patients with MB leprosy, classified within the BL and LL forms of the disease spectrum (6, 19). Patients presenting bacterial index higher than 4+ in skin smears are at increased risk for T2R (20, 21). There is a wide variation in the prevalence of T2R in different geographic and endemic settings. In Brazil, approximately 37% of BL and LL cases develop T2R, while in India, Nepal and Thailand, the ratio is between 19-26% (22). A prospective study comprising BL and LL patients from India followed for 11 years showed that less than 10% of the individuals who developed T2R had a single episode, whereas 62% had chronic T2R (13). In Ethiopia, 63% of leprosy cases had more than one episode of T2R, while 37% had a single event (23).

Currently, one of the challenges of medical practice is to systematize the analysis of a large amount of patient data in order to predict reactions. In addition, scientific results



from basic research are often difficult to translate to a day-to-day practice. Artificial Intelligence (AI) methods seek to address systematically a set of information in order to provide a basis for decision-making (24). Of particular interest in health care, Bayesian Networks (BN) are among the techniques that have been successful in processing and unraveling the relationship between a large number of variables (24, 25), with the final outcome being risk prediction (26, 27).

There are several BN-based systems created using medical data (28-30) and for leprosy in particular (26, 31-39). However, few initiatives aim to systematize the body of existing knowledge collapsing the information with the purpose of estimate the risk of the occurrence of a particular event. In the context of leprosy, the creation of a computerized system, simple to use, able to predict the risk of occurrence of LR, based on clinical and genetic data from patients may be of critical support to minimize the consequences of aggressive events, with a potential impact over the public control programs and health systems. Here we present an AI system designed to predict risk of a leprosy patient to develop LR using clinical, demographic and genetic patient data.

## MATERIALS AND METHODS

### Population Samples

This study was performed using four pre-existing databases obtained in previous research initiatives of different, independent designs and contexts. The primary database consisted of 409 leprosy patients diagnosed at a Reference Center for Diagnosis and Therapy, located in Goiânia, central western Brazil, between February 2006 and March 2008, originally for a genetic study involving variants of the *IL6* gene and more genes associated with the occurrence of LR were analyzed. A complete description of the study population has been published elsewhere (4). Two additional databases were composed of 533 patients recruited at the Dermatological Center Dona Libânia, Fortaleza, northeast Brazil, and 137 patients diagnosed with leprosy at Alfredo da Matta Foundation, Manaus city, north Brazil. Enrolment of these two population samples was performed under a single protocol of a clinical study, described elsewhere (40) conducted by the Tropical Medicine Center of the University of Brasília between March 2007 and February 2012. Finally, a fourth database consisted of 371 patients diagnosed with leprosy at Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru, southeast Brazil, between March 2008 and January 2013, originally for a genetic study of variants of the *TLRI* and *NOD2* genes. For all databases, leprosy diagnosis/classification was defined after detailed dermatological and neurological examination by clinicians with expertise in leprosy diagnosis, bacilloscopy and histopathology of skin lesion biopsy specimens, according to Ridley-Jopling criteria (41). Patients were closely followed up for reactional episodes for at least 2 years since diagnosis to monitoring LR occurrence.

Controls were patients with newly detected leprosy who did not presented LR at the time of initial diagnosis or during the follow-up. All patients were treated for leprosy according to WHO MDT guidelines and for LR with the appropriate therapy. All subjects were evaluated for an extensive list of clinical, socioeconomic and demographic information. This study was approved by the Brazilian Committee for Ethics in Research (CONEP) (protocol 1.722.447). All patients signed an informed consent; for patients <18 years old, the informed consent was signed by one of the parents or the legal guardian.

## **Variable Selection**

The primary database for variable selection was the Goiânia population sample. The original dataset contained clinical, laboratorial and genetic variables, most of it obtained for descriptive, epidemiological purposes not related to the occurrence of LR. Thus, we developed an unbiased, stepwise process aiming to identify those with the highest impact upon risk of LR to be included in the system, as follows:

### **a. Frequency, Redundancy and Grouping**

The first selection step was consisted of removing variables with low frequency (less than 15%) of occurrence and/or that were mutually correlated (redundant), consequently capturing the same information. In the case of redundant variables, one – often the most frequent – was selected in order to capture the information of the set.

### **b. Data Mining – WEKA**

Data mining is one of the main stages of the knowledge extraction process from large databases, also known as KDD – Knowledge Discovery in Databases (42). These AI method is defined as the process of discovering patterns in data to generate useful information for decision-making (43). WEKA (Waikato Environment for Knowledge Analysis) is an open source program with a collection of algorithm implementations of various data mining techniques, as pre-processing, classification, clustering and visualization (44). In this study, WEKA was used in the third step of variable selection as a tool applied to the variables selected on step 2 with the objective of identifying hierarchically important variables for LR occurrence in the population samples. The variables selected were the ones considered more relevant according to C4.5 (named J48 within WEKA), an algorithm that creates a decision tree representing the relationships among the variables.

The stepwise, variable selection process was continuously validated by four dermatologists/leprologists with extensive experience in the area. Since not all variables selected for the Goiânia population sample were available for the other three included datasets (for example, *IL6* genotypes), the prediction systems were developed for these additional samples allowing for missing information. For the system developed using the combined dataset, available information for each of the individual dataset was used (**Supplementary Table 1**).

## **System Development**

The system is a BN based on Shell NETICA (Norsys Software Corporation) (45) with a dynamic interface that is customized considering the amount of variables in the database. The system loads a spreadsheet in which columns and lines refer to the variables and records, respectively. Each variable (columns) is related to one node of BN. The variables are made up of clinical and genetic data (markers). Two groups were formed randomly to create the network: the test file, with 30% of patients and the training file with 70% of patients, both stored in an Excel file format. The performance of the system was assessed by its sensitivity and specificity.

## **RESULTS**

Age, gender and clinical form of leprosy according to the Ridley-Jopling classification system for T1R, T2R and controls of all population samples are summarized in **Table 1**.

**Table 1** – Gender, Age and Clinical Form of Disease of Patients with Leprosy Type-1 Reaction (T1R), Type-2 Reaction (T2R) and Controls

Patients, No. (%)															
	Goiânia			Fortaleza			Manaus			Bauru			Combined		
<b>Age, Years (Mean ± SD)</b>	44.63 ± 16.67			45.15 ± 14.25			40.00 ± 15.39			59.00 ± 18.04			48.00 ± 17.29		
<b>Sex</b>															
<b>Male</b>	234 (57.1)			352 (66.0)			100 (72.9)			258 (69.5)			944 (65.1)		
<b>Female</b>	175 (42.9)			181 (34.0)			37 (27.1)			113 (30.5)			506 (34.9)		
<b>Ridley-Jopling Classification</b>	<b>Controls</b>	<b>T1R</b>	<b>T2R</b>	<b>Controls</b>	<b>T1R</b>	<b>T2R</b>	<b>Controls</b>	<b>T1R</b>	<b>T2R</b>	<b>Controls</b>	<b>T1R</b>	<b>T2R</b>	<b>Controls</b>	<b>T1R</b>	<b>T2R</b>
<b>TT</b>	22	0	0	28	0	0	16	0	0	34	0	0	100	0	0
<b>BT</b>	124	80	0	164	24	0	36	4	0	18	30	0	342	138	0
<b>BB</b>	16	28	3	12	14	0	2	3	0	27	27	1	57	72	4
<b>BL</b>	26	44	8	47	71	66	12	28	10	12	20	33	97	163	117
<b>LL</b>	30	0	28	33	0	68	5	0	16	66	0	102	134	0	214
<b>I</b>	0	0	0	6	0	0	5	0	0	1	0	0	12	0	0
<b>Total</b>	409			533			137			371			1450		

**Abbreviations:** BB: Borderline Borderline; BL: Borderline Lepromatous; BT: Borderline Tuberculoid; I: Indeterminate Leprosy; LL: Lepromatous Leprosy; SD: Standard Deviation; TT: Tuberculoid Leprosy; T1R: Type-1 Reaction; T2R: Type-2 Reaction.

Our strategy for variable selection led to inclusion of 38 clinical and genetic parameters (**Supplementary Table 2**) related to the occurrence of LR in the population samples (**Table 2**). Important: since the selection process positioned genotypic data for *IL6* as critically important, we decided to add similar data for additional markers from different genes associated for LR available for the Goiânia – *TNFSF8*, *ENSG*, *LRRK2*, *PTPN1* and Unknown Gene – and Bauru – *TLR1* and *NOD2* – populations in the final system.

**Table 2** – Socio-demographic, clinical, laboratorial, genetic and family-related variables selected in the study

Socio-demographic Data	Clinical Data	Laboratory Data	Genetic Data	Family History	Clinical Exams
Sex	Multidrug Therapy	Bacilloscopic Index	<i>IL6</i> Markers	First Degree	Number of Skin Lesions
Age Group	First Signs and Symptoms (Self-Report)	Histological Index	<i>NOD2</i> Marker	Second Degree	Type of Lesion
Ethnicity	Ridley-Jopling Classification	PGL-1	<i>TLR1</i> Markers	Contact	Lesion Color
			<i>TNFSF8</i> Markers		Sensibility Testing
			<i>ENSG00000235140</i> Markers		
			<i>LRRK2</i> Markers		
			<i>PTPNI</i> Markers		
			Unknown Markers		

<sup>a</sup> Self-Report in years since noticing the early signs and symptoms of leprosy.

<sup>b</sup> Father, mother, child and sibs affected by leprosy.

<sup>c</sup> Cousins, nephews, uncles/aunts, grandparents and grandchildren affected by leprosy.

<sup>d</sup> Close household contact affected by leprosy.



The risk-prediction system was developed in order to enable the use of each one of the four databases individually, as well as to use a single, combined dataset, thus allowing for customization aiming facilitating the inclusion of new data sets. The system is designed to present a friendly graphical user interface (**Figure 1**), which allows the primary care professional to use it intuitively. Variation of the patient’s risk of developing one of the two types of LR is showed in real time, as each clinical and/or genetic data is included in the interface. The system is available for free download at <http://ec2-18-188-123-82.us-east-2.compute.amazonaws.com:3000>.

**Figure 1** –System Interface

The screenshot displays a web-based system interface for risk prediction. At the top, there is a green header bar with a 'Database:' dropdown menu set to 'All', a 'Clear' button, and a 'Remember information:' checkbox which is checked. The main interface is divided into three vertical panels. The left panel, titled 'Sociodemographic Data', includes fields for Gender, Age group, Ethnicity, Clinical exams (Wound number, Type of wound, Wound color, Sensibility), Clinical Data (Ridley-Jopling Classification, Multidrug Therapy, First Signs and Symptoms), Laboratory Data (Bacilloscopic Index, Histological Index, PGL-1 intensity), and Family history (First Degree, Second Degree, Contact). The middle panel, titled 'Genetic Data', contains 16 individual fields for various SNPs, including IL6, TLR1, NOD2, rs4130173, TNFSF8, ENSG, and LRRK2. The right panel, titled 'Results', shows a bar chart with three segments: 'No reaction 51%' (green), 'Type 1 reaction 26%' (orange), and 'Type 2 reaction 23%' (orange). Below the chart, it states 'No reaction is expected.'

As an example, **Figure 2** shows the system interface after data entry for a hypothetical patient presenting 95% risk of developing T2R.

**Figure 2** – Hypothetical patient under high risk of developing T2R

Database: Goiania Clear Remember information:

<b>▼ Sociodemographic Data</b> Gender: <span>Male</span> Age group: <span>40 to 64 years</span> Ethnicity: <span>-</span>	<b>▼ Genetic Data</b> <i>IL6</i> - rs2069832: <span>AA+AG</span> <i>IL6</i> - rs2069840: <span>CC</span> <i>IL6</i> - rs2069845: <span>GG+AG</span> <i>IL6</i> - rs1800795: <span>CC+CG</span> <i>TLR1</i> - rs5743618: <span>-</span> <i>TLR1</i> - rs4833095: <span>-</span> <i>NOD2</i> - rs8057341: <span>-</span> rs4909863: <span>-</span> rs4130173: <span>-</span> <i>TNFSF8</i> - rs6478108: <span>-</span> <i>TNFSF8</i> - rs7863183: <span>-</span> <i>TNFSF8</i> - rs1555457: <span>-</span> <i>TNFSF8</i> - rs3181348: <span>-</span> <i>ENSG</i> - rs7090170: <span>-</span> <i>ENSG</i> - rs10826321: <span>-</span> <i>ENSG</i> - rs1875147: <span>-</span> <i>ENSG</i> - rs7916086: <span>-</span> <i>LARK2</i> - rs4768236: <span>-</span> <i>LARK2</i> - rs3761863: <span>-</span> <i>LARK2</i> - rs3886747: <span>-</span> rs7863183 - rs6020566: <span>-</span> rs7863183 - rs6067472: <span>-</span>	<b>Results</b> No reaction <b>4%</b> Type 1 reaction <b>0%</b> Type 2 reaction <b>95%</b> RT2 is an acute, systemic inflammatory reaction involving the formation and deposits of immune complexes that circulate in the peripheral blood (type III and Gell & Coombs reaction). It is characterized by the onset of generalized erythematous wound, nodules and papules accompanied by fever.
<b>▼ Clinical exams</b> Wound number: <span>-</span> Type of wound: <span>-</span> Wound color: <span>-</span> Sensibility: <span>-</span>		
<b>▼ Clinical Data</b> Ridley-Jopling Classification: <span>LL</span> Multidrug Therapy: <span>12 months</span> First Signs and Symptoms (self report): <span>2 to 3 years</span>		
<b>▼ Laboratory Data</b> Bacilloscopic Index: <span>-</span> Histological Index: <span>-</span> PGL-1 intensity: <span>-</span>		
<b>▼ Family history</b> First Degree: <span>Yes</span> Second Degree: <span>Yes</span> Contact: <span>No</span>		

Data entry for a hypothetical patient displaying the following characteristics: LL: lepromatous leprosy according to Ridley-Jopling classification; Self-report of 2 to 3 years of the early signs and symptoms of leprosy; First degree: existence of a relative of first degree also affected with leprosy; Second degree: existence of a relative of second degree also affected with leprosy; Contact: no existence of a close contact affected with leprosy; Genetic Data: SNPs markers of *IL6* gene.

The overall sensitivity and specificity of the system, as estimated using the combined dataset of 1,450 patients, was 68.4% and 71.2%, respectively. Interestingly, when using exclusively the Goiânia population for which genotypic data for different genes data was available, the sensitivity and specificity of the system increased to 80.7% and 81.5%, respect, even with the reduced sample size.

## DISCUSSION

Leprosy is triggered by multiple factors, including: contact with the causative agent; environmental and socioeconomic factors; hygiene habits and individual characteristics of the host and the pathogen. The specific contribution of each of these factors for the total risk of development of disease and its phenotypes is widely unknown. Today, LR are a major cause of the occurrence of disabilities associated with the disease; thus, predicting the occurrence of LR at the time of diagnosis of leprosy may have great impact on neural damage control. However, an accurate estimate of this risk demands the analysis of a very complex set of variables, difficult – if not impossible – to perform by the average health professional. Here we present an easy-to-use automated, computerized system able to identify leprosy patients at increased risk for developing LR, based on clinical, socio-economical, laboratorial and genetic data. These patients at high risk are candidate for close monitoring during and after treatment, aiming at early detection and treatment of these events, minimizing the development of permanent disabilities consequences associated with LR. This attempted conversion of scientific data on direct application may lead to an immediate positive impact on the quality of life of the carrier leprosy patient as well as on the effectiveness of control programs of leprosy.

An interesting effect was observed when only the Goiânia database was used: sensitivity and specificity was much higher than for the combined dataset (68.4 x 80.7 for sensitivity, 71.2 x 81.5 for specificity), even with the reduction of the sample size. This is likely due to the inclusion of genotyping data for LR susceptibility genes (61). This observation suggests that genetic data might be of critical importance in order to improve the performance of our prediction system; on a broader note, it is likely that understanding of true, exact nature of LR depend on the description of underlying genetic mechanisms.

This study has limitations: the heterogeneity of the databases, originally obtained for independent studies of distinct designs, prevented a comprehensive analysis of the performance of the system – for that, datasets enrolled with the specific purpose of refining the system will be necessary. Yet, even with the lack of complete information for some variables, the performance of the system was quite remarkable, suggesting that

the use of complete data – as performed for the primary, Goiânia population – will just add to the performance. In addition, we've had limited access to genetic information for all the population samples. The inclusion of genotyping data for additional, known LR susceptibility genes may also have a large impact on the performance of the system.

## Notes

**Acknowledgments:** We are grateful to the patients and staffs of the Reference Center for Diagnosis and Therapy, Goiânia; Dermatological Center Dona Libânia, Fortaleza; Alfredo da Matta Foundation, Manaus; Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru, for agreeing and their cooperation in this study.

**Financial Support:** This work was supported by the Araucaria Foundation and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

**Conflict of Interest:** The authors declare that they have no conflict of interest.

## References

1. Alter A, Grant A, Abel L, Alcais A, Schurr E. Leprosy as a genetic disease. *Mammalian genome : official journal of the International Mammalian Genome Society*. 2011 Feb;22(1-2):19-31. PubMed PMID: 20936290.
2. Sampaio LH, Stefani MM, Oliveira RM, Sousa AL, Ireton GC, Reed SG, et al. Immunologically reactive *M. leprae* antigens with relevance to diagnosis and vaccine development. *BMC infectious diseases*. 2011;11:26. PubMed PMID: 21269435. Pubmed Central PMCID: 3040138.
3. Walker SL, Lockwood DN. Leprosy type 1 (reversal) reactions and their management. *Leprosy review*. 2008 Dec;79(4):372-86. PubMed PMID: 19274984.
4. Sousa ALM, Fava VM, Sampaio LH, Martelli CM, Costa MB, Mira MT, et al. Genetic and immunological evidence implicates interleukin 6 as a susceptibility gene for leprosy type 2 reaction. *The Journal of infectious diseases*. 2012 May 1;205(9):1417-24. PubMed PMID: 22459738.
5. World Health Organization. Global leprosy update, 2016: Accelerating reduction of disease burden. 2017;35:501-20.
6. Britton WJ, Lockwood DN. Leprosy. *Lancet*. 2004 Apr 10;363(9416):1209-19. PubMed PMID: 15081655.
7. Reddy BN, Bansal RD. An epidemiological study of leprosy disability in a leprosy endemic rural population of Pondicherry (south India). *Indian journal of leprosy*. 1984 Apr-Jun;56(2):191-9. PubMed PMID: 6548489.
8. Girdhar M, Arora SK, Mohan L, Mukhija RD. Pattern of leprosy disabilities in Gorakhpur (Uttar Pradesh). *Indian journal of leprosy*. 1989 Oct;61(4):503-13. PubMed PMID: 2533603.
9. Zhang G, Li W, Yan L, Yang Z, Chen X, Zheng T, et al. An epidemiological survey of deformities and disabilities among 14,257 cases of leprosy in 11 counties. *Leprosy review*. 1993 Jun;64(2):143-9. PubMed PMID: 8341117.
10. Fava V, Orlova M, Cobat A, Alcais A, Mira M, Schurr E. Genetics of leprosy reactions: an overview. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2012 Dec;107 Suppl 1:132-42. PubMed PMID: 23283464.
11. Saunderson P, Gebre S, Byass P. Reversal reactions in the skin lesions of AMFES patients: incidence and risk factors. *Leprosy review*. 2000 Sep;71(3):309-17. PubMed PMID: 11105489.
12. Scollard DM, Smith T, Bhoopat L, Theetranont C, Rangaeng S, Morens DM. Epidemiologic characteristics of leprosy reactions. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases : official organ of the International Leprosy Association*. 1994 Dec;62(4):559-67. PubMed PMID: 7868954.
13. Pocaterra L, Jain S, Reddy R, Muzaffarullah S, Torres O, Suneetha S, et al. Clinical course of erythema nodosum leprosum: an 11-year cohort study in Hyderabad, India. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2006 May;74(5):868-79. PubMed PMID: 16687695.
14. Van Brakel WH, Khawas IB, Lucas SB. Reactions in leprosy: an epidemiological study of 386 patients in west Nepal. *Leprosy review*. 1994 Sep;65(3):190-203. PubMed PMID: 8942150.
15. Ranque B, Nguyen VT, Vu HT, Nguyen TH, Nguyen NB, Pham XK, et al. Age is an important risk factor for onset and sequelae of reversal reactions in Vietnamese patients with leprosy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the*

- Infectious Diseases Society of America. 2007 Jan 1;44(1):33-40. PubMed PMID: 17143812.
16. Sousa AL, Stefani MM, Pereira GA, Costa MB, Rebello PF, Gomes MK, et al. Mycobacterium leprae DNA associated with type 1 reactions in single lesion paucibacillary leprosy treated with single dose rifampin, ofloxacin, and minocycline. The American journal of tropical medicine and hygiene. 2007 Nov;77(5):829-33. PubMed PMID: 17984336.
  17. van Brakel WH, Khawas IB. Nerve function impairment in leprosy: an epidemiological and clinical study--Part 2: Results of steroid treatment. Leprosy review. 1996 Jun;67(2):104-18. PubMed PMID: 8684251.
  18. Kumar B, Dogra S, Kaur I. Epidemiological characteristics of leprosy reactions: 15 years experience from north India. International journal of leprosy and other mycobacterial diseases : official organ of the International Leprosy Association. 2004 Jun;72(2):125-33. PubMed PMID: 15301592.
  19. Eickelmann M, Steinhoff M, Metze D, Tomimori-Yamashita J, Sunderkotter C. Erythema leprosum--after treatment of Lepromatous Leprosy. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2010 Jun;8(6):450-3. PubMed PMID: 19922466.
  20. Beex-Bleumink M, Berhe D. Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy; experience in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia. International journal of leprosy and other mycobacterial diseases : official organ of the International Leprosy Association. 1992 Jun;60(2):173-84. PubMed PMID: 1522359.
  21. Manandhar R, LeMaster JW, Roche PW. Risk factors for erythema nodosum leprosum. International journal of leprosy and other mycobacterial diseases : official organ of the International Leprosy Association. 1999 Sep;67(3):270-8. PubMed PMID: 10575406.
  22. Kahawita IP, Lockwood DN. Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2008 Apr;102(4):329-37. PubMed PMID: 18313706.
  23. Saunderson P, Gebre S, Byass P. ENL reactions in the multibacillary cases of the AMFES cohort in central Ethiopia: incidence and risk factors. Leprosy review. 2000 Sep;71(3):318-24. PubMed PMID: 11105490.
  24. Saheki AH. Construção de uma Rede Bayesiana Aplicada ao Diagnóstico de Doenças Cardíacas. 2003.
  25. Koehler CV, Flores CD, Nassar SM. Mineração de Redes Bayesianas a partir de base de dados médicos: Proposta de algoritmo. Anais do IX Congresso Brasileiro de Informática em Saúde. 1999.
  26. Girardi DR, Moro CM, Bulegon H. SeyeS - support system for preventing the development of ocular disabilities in leprosy. Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference. 2010;2010:6162-5. PubMed PMID: 21097149.
  27. Castagnari AE. Medicina Basada en Evidencia: Usos y Abusos. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana. 2004;38(2):221-4.
  28. Belle A, Kon MA, Najarian K. Biomedical informatics for computer-aided decision support systems: a survey. TheScientificWorldJournal. 2013;2013:769639. PubMed PMID: 23431259. Pubmed Central PMCID: 3575619.

29. Bellazzi R, Zupan B. Predictive data mining in clinical medicine: current issues and guidelines. *International journal of medical informatics*. 2008 Feb;77(2):81-97. PubMed PMID: 17188928.
30. Lu Z, Mitchell RM, Smith RL, Karns JS, van Kessel JA, Wolfgang DR, et al. Invasion and transmission of Salmonella Kentucky in an adult dairy herd using approximate Bayesian computation. *BMC veterinary research*. 2013;9:245. PubMed PMID: 24304969. Pubmed Central PMCID: 4235045.
31. Souza WV, Barcellos CC, Brito AM, Carvalho MS, Cruz OG, Albuquerque MF, et al. [Empirical bayesian model applied to the spatial analysis of leprosy occurrence]. *Revista de saude publica*. 2001 Oct;35(5):474-80. PubMed PMID: 11723520. Aplicacao de modelo bayesiano empirico na analise espacial da ocorrencia de hanseníase.
32. Smith RL, Grohn YT. Use of Approximate Bayesian Computation to Assess and Fit Models of Mycobacterium leprae to Predict Outcomes of the Brazilian Control Program. *PloS one*. 2015;10(6):e0129535. PubMed PMID: 26107951. Pubmed Central PMCID: 4479607.
33. Crump RE, Medley GF. Back-calculating the incidence of infection of leprosy in a Bayesian framework. *Parasites & vectors*. 2015;8(1):534. PubMed PMID: 26490744. Pubmed Central PMCID: 4618872.
34. Helene L, Rocha M. Identificação de alguns problemas psicossociais em portadores de hanseníase utilizando para a análise os recursos da informática. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 1998;32:199-207.
35. Weeber M, Vos R, Klein H, De Jong-Van Den Berg LT, Aronson AR, Molema G. Generating hypotheses by discovering implicit associations in the literature: a case report of a search for new potential therapeutic uses for thalidomide. *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA*. 2003 May-Jun;10(3):252-9. PubMed PMID: 12626374. Pubmed Central PMCID: 342048.
36. Weitzel L, Santos EJ, Assis R, Magalhães M. Aplicação de Redes Neurais na Investigação da Associação de Fenótipos KIR com a Predisposição à Hanseníase. *Anais do XI Congresso Brasileiro de Informática em Saúde*. 2008.
37. Goncalves SD, Sampaio RF, Antunes CM. [Predictive factors of disability in patients with leprosy]. *Revista de saude publica*. 2009 Apr;43(2):267-74. PubMed PMID: 19287872. Fatores preditivos de incapacidades em pacientes com hanseníase.
38. Corruble V, Ganascia J-G. The Discovery of the Causes of Leprosy: A Computational Analysis. *Association for the Advancement of Artificial Intelligence*. 1996:731-6.
39. Joshua V, Mehendale S, Gupte MD. Bayesian model, ecological factors & transmission of leprosy in an endemic area of South India. *The Indian journal of medical research*. 2016 Jan;143(1):104-6. PubMed PMID: 26997022. Pubmed Central PMCID: 4822349.
40. Penna GO, Pontes MA, Cruz R, Goncalves Hde S, Penna ML, Buhner-Sekula S. A clinical trial for uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazil: rationale and design. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2012 Dec;107 Suppl 1:22-7. PubMed PMID: 23283449.
41. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases : official organ of the International Leprosy Association*. 1966 Jul-Sep;34(3):255-73. PubMed PMID: 5950347.
42. Witten IH, Frank E. *Data Mining Practical Machine Learning Tools and Techniques*. Elsevier, editor2005.



43. Bellazzi R, Ferrazzi F, Sacchi L. Predictive Data Mining in Clinical Medicine: A Focus on Selected Methods and Applications. WIREs Data Mining and Knowledge Discovery. 2011.
44. The University of Waikato. Weka 3: Data Mining Software in Java. <https://wwweswaikatoacnz/ml/weka/>. 2018.
45. Nassar SM. Manual de Utilização da Shell NETICA.

**Table S1 – Socio-demographic, Clinical Exams, Family History, Clinical, Laboratory, Genetic Datas Available for Each Population Sample**

<b>Goiânia</b>	<b>Manaus</b>	<b>Fortaleza</b>	<b>Bauru</b>
Sex	Sex	Sex	Sex
Age Group	Age Group	Age Group	Age Group
Ridley-Jopling Classification	Ridley-Jopling Classification	Ridley-Jopling Classification	Ridley-Jopling Classification
Multidrug Therapy	Multidrug Therapy	Multidrug Therapy	Multidrug Therapy
First Signs and Symptoms <sup>a</sup>	First Signs and Symptoms <sup>a</sup>	First Signs and Symptoms <sup>a</sup>	
	Ethnicity	Ethnicity	Ethnicity
	Bacilloscopic Index	Bacilloscopic Index	Bacilloscopic Index
	Sensibility Testing	Sensibility Testing	
	Number of Skin Lesions	Number of Skin Lesions	
	Type of Lesion	Type of Lesion	
	Lesion Color	Lesion Color	
	PGL-1	PGL-1	
Family History <sup>b,c and d</sup>			Family History <sup>b,c and d</sup>
			Histological Index
			<i>NOD2</i> - rs8057341
			<i>TLR1</i> N248S - rs4833095
			<i>TLR1</i> I60S2 - rs5743618
<i>IL6</i> - rs2069832			
<i>IL6</i> - rs2069840			
<i>IL6</i> - rs2069845			
<i>IL6</i> - rs1800795			
Unknown Gene - rs4909863			
Unknown Gene - rs4130173			
<i>TNFSF8</i> - rs6478108			
<i>TNFSF8</i> - rs7863183			
<i>TNFSF8</i> - rs1555457			
<i>TNFSF8</i> - rs3181348			
<i>ENSG</i> - rs7090170			
<i>ENSG</i> - rs10826321			
<i>ENSG</i> - rs1875147			
<i>ENSG</i> - rs7916086			
<i>LRRK2</i> - rs4768236			
<i>LRRK2</i> - rs3761863			
<i>LRRK2</i> - rs3886747			
<i>PTPNI</i> - rs6020566			
<i>PTPNI</i> - rs6067472			

<sup>a</sup> Self-Report in years of the early signs and symptoms of leprosy.

<sup>b</sup> Father, mother, child and sibs affected by leprosy.

<sup>c</sup> Cousins, nephews, uncles/aunts, grandparents and grandchildren affected by leprosy.

<sup>d</sup> Close contact affected by leprosy.

**Table S2 – Informations to be Selected**

<b>Sex</b>	Male	Female					
<b>Age Group</b>	0 to 19 years	20 to 39 years	40 to 64 years	Elderly			
<b>Multidrug Therapy</b>	PB - 6 Months	MB - 12 Months					
<b>Ethnicity</b>	White	Black	Mixed Race	Yellow			
<b>Ridley-Jopling Classification</b>	TT	BT	BB	BL	LL	Indeterminate	
<b>First Signs and Symptoms (Self-Report)</b>	0 to 1	1 to 2	2 to 3	3+			
<b>First Degree</b>	Yes	No					
<b>Second Degree</b>	Yes	No					
<b>Contact</b>	Yes	No					
<b>Number of Skin Lesions</b>	1 to 5	6 to 11	Diffuse Infiltration				
<b>Type of Lesion</b>	Plaques	Papules	Macules	Nodules	Diffuse Infiltration		
<b>Lesion Color</b>	Normochromic	Hypochromic	Hyperchromic	Erythematous			
<b>Sensibility Testing</b>	Normal	Impairment	Dubious				
<b>Bacilloscopic Index</b>	1+	2+	3+	4+	5+	6+	Negative
<b>Histological Index</b>	1+	2+	3+	4+	5+	6+	Negative
<b>PGL-1</b>	1+	2+	3+	4+	Negative		
<b>Gene <i>IL6</i> - rs2069832</b>	AA + AG	GG					
<b>Gene <i>IL6</i> - rs2069840</b>	CC	GG + CG					
<b>Gene <i>IL6</i> - rs2069845</b>	AA	GG + AG					
<b>Gene <i>IL6</i> - rs1800795</b>	CC + CG	GG					
<b>Unknown Gene - rs4909863</b>	AA	AG	GG				
<b>Unknown Gene - rs4130173</b>	AA	AG	GG				
<b>Gene <i>TNFSF8</i> - rs6478108</b>	AA	AG	GG				
<b>Gene <i>TNFSF8</i> - rs7863183</b>	CC	CT	TT				
<b>Gene <i>TNFSF8</i> - rs1555457</b>	AA	AG	GG				

<b>Gene TNFSF8 - rs3181348</b>	AA	AG	GG
<b>Gene ENSG00000235140 - rs7090170</b>	AA	AG	GG
<b>Gene ENSG00000235140 - rs10826321</b>	CT	TT	
<b>Gene ENSG00000235140 - rs1875147</b>	CC	CT	TT
<b>Gene ENSG00000235140 - rs7916086</b>	AA	AG	GG
<b>Gene LRRK2 - rs4768236</b>	AA	CC	
<b>Gene LRRK2 - rs3761863</b>	AA	AG	GG
<b>Gene LRRK2 - rs3886747</b>	CC	CT	TT
<b>Gene PTPNI - rs6020566</b>	AA	AG	GG
<b>Gene PTPNI - rs6067472</b>	AA	AT	TT
<b>Gene NOD2 - rs8057341</b>	AA	AG	GG
<b>Gene TLRI I60S2 - rs5743618</b>	GG	GT	TT
<b>Gene TLRI N248S - rs4833095</b>	AA	AG	GG

## 5. RESULTADOS COMPLEMENTARES

A fim de se entender melhor a contribuição de cada variável sobre a sensibilidade e especificidade do sistema, ambos os parâmetros foram recalculados após a exclusão de cada uma das variáveis originalmente incluídas. Para cada modelo assim resultante foram comparadas com o valor referência (modelo incluindo todas as variáveis) pelo teste estatístico de McNemar. As tabelas abaixo apresentam os resultados obtidos para as amostras: Combinadas (**tabela 4**), Bauru (**tabela 5**), Fortaleza (**tabela 6**), Goiânia (**tabela 7**) e Manaus (**tabela 8**).

**Tabela 4** – Impacto da retirada individual de cada variável no sistema contendo todas as amostras populacionais combinadas

	Análises	Sensibilidade % (IC)	Delta* ( $\Delta$ )	Especificidade % (IC)	Delta* ( $\Delta$ )	Valor de p
	Referência	76,4 (70,7 – 82,1)		75,7 (70,0 – 81,3)		
Variável Removida da Análise	Sexo	74,1 (68,2 – 80,0)	-2,3	71,2 (65,2 – 77,1)	-4,5	0,4633
	Faixa Etária	74,1 (68,2 – 80,0)	-2,3	69,8 (63,8 – 75,9)	-5,9	0,3193
	Etnia	74,5 (68,7 – 80,4)	-1,9	71,6 (65,7 – 77,6)	-4,1	0,4595
	Forma Clínica (Ridley & Jopling)	57,5 (50,9 – 64,2)	-18,9	71,6 (65,7 – 77,6)	-4,1	<b>0,0356</b>
	Forma de Tratamento	73,6 (67,7 – 79,5)	-2,8	72,1 (66,2 – 78,0)	-3,6	0,6453
	Primeiros Sinais e Sintomas (Auto-Relato)	74,5 (68,7 – 80,4)	-1,9	71,6 (65,7 – 77,6)	-4,1	0,4595
	Grau de Parentesco	74,1 (68,2 – 80,0)	-2,3	71,6 (65,7 – 77,6)	-4,1	0,4633
	Número de Lesões	72,6 (66,6 – 78,6)	-3,8	71,6 (65,7 – 77,6)	-4,1	0,7161
	Tipo de Lesão	73,1 (67,1 – 79,1)	-3,3	71,6 (65,7 – 77,6)	-4,1	0,6481
	Cor da Lesão	74,1 (68,2 – 80,0)	-2,3	71,2 (65,2 – 77,1)	-4,5	0,4633
	Teste de Sensibilidade Dérmica	74,1 (68,2 – 80,0)	-2,3	71,2 (65,2 – 77,1)	-4,5	0,4633
	Índice Baciloscópico	74,1 (68,2 – 80,0)	-2,3	72,5 (66,7 – 78,4)	-3,2	0,6425
	Índice Histológico	73,1 (67,1 – 79,1)	-3,3	72,1 (66,2 – 78,0)	-3,6	0,7139
	PGL-1	74,5 (68,7 – 80,4)	-1,9	71,6 (65,7 – 77,6)	-4,1	0,4595
	Marcadores Genéticos IL6, TLR1 e NOD2	75,5 (69,7 – 81,3)	-0,9	67,1 (60,9 – 73,3)	-8,6	<b>0,0736</b>

\*Diferença entre a sensibilidade/especificidade quando removida a variável comparada com a sensibilidade/especificidade da referência.

**Tabela 5 – Impacto da retirada de cada variável na amostra populacional de Bauru**

	<b>Análises</b>	<b>Sensibilidade % (IC)</b>	<b>Delta* (<math>\Delta</math>)</b>	<b>Especificidade % (IC)</b>	<b>Delta* (<math>\Delta</math>)</b>	<b>Valor de p</b>
	Referência	79,7 (69,8 – 89,5)		78,7 (67,0 – 90,4)		
Variável Removida da Análise	Sexo	73,4 (62,6 – 84,3)	-6,3	74,5 (62,0 – 86,9)	-4,2	0,4576
	Faixa Etária	73,4 (62,6 – 84,3)	-6,3	74,5 (62,0 – 86,9)	-4,2	0,4576
	Etnia	73,4 (62,6 – 84,3)	-6,3	74,5 (62,0 – 86,9)	-4,2	0,4576
	Forma Clínica (Ridley & Jopling)	73,4 (62,6 – 84,3)	-6,3	74,5 (62,0 – 86,9)	-4,2	0,4576
	Forma de Tratamento	73,4 (62,6 – 84,3)	-6,3	74,5 (62,0 – 86,9)	-4,2	0,4576
	Grau de Parentesco	71,9 (60,9 – 82,9)	-7,8	74,5 (62,0 – 86,9)	-4,2	0,3613
	Índice Bacilosκόpico	71,9 (60,9 – 82,9)	-7,8	74,5 (62,0 – 86,9)	-4,2	0,3613
	Índice Histológico	71,9 (60,9 – 82,9)	-7,8	70,2 (57,1 – 83,3)	-8,5	0,5959
	Marcadores Genéticos <i>TLR1</i> e <i>NOD2</i>	73,4 (62,6 – 84,3)	-6,3	74,5 (62,0 – 86,9)	-4,2	0,4576

\*Diferença entre a sensibilidade/especificidade quando removida a variável comparada com a sensibilidade/especificidade da referência.

**Tabela 6 – Impacto da retirada de cada variável na amostra populacional de Fortaleza**

	<b>Análises</b>	<b>Sensibilidade % (IC)</b>	<b>Delta* (<math>\Delta</math>)</b>	<b>Especificidade % (IC)</b>	<b>Delta* (<math>\Delta</math>)</b>	<b>Valor de p</b>
	Referência	78,1 (68,6 – 87,6)		71,3 (61,8 – 80,8)		
Variável Removida da Análise	Sexo	79,5 (70,2 – 88,7)	+1,4	64,4 (54,3 – 74,4)	-6,9	<b>0,0270</b>
	Faixa Etária	78,1 (68,6 – 87,6)	0,0	64,4 (54,3 – 74,4)	-6,9	<b>0,0411</b>
	Etnia	78,1 (68,6 – 87,6)	0,0	65,1 (55,0 – 75,2)	-6,2	<b>0,0411</b>
	Forma Clínica (Ridley & Jopling)	72,6 (62,4 – 82,8)	-5,5	67,8 (58,0 – 77,6)	-3,5	0,0973
	Forma de Tratamento	78,1 (68,6 – 87,6)	0,0	66,7 (56,8 – 76,6)	-4,6	0,0736
	Primeiros Sinais e Sintomas	78,1 (68,6 – 87,6)	0,0	66,7 (56,8 – 76,6)	-4,6	0,0736
	Número de Lesões	78,1 (68,6 – 87,6)	0,0	65,5 (55,5 – 75,5)	-5,8	<b>0,0553</b>
	Tipo de Lesão	78,1 (68,6 – 87,6)	0,0	65,5 (55,5 – 75,5)	-5,8	<b>0,0553</b>
	Cor da Lesão	78,1 (68,6 – 87,6)	0,0	66,7 (56,8 – 76,6)	-4,6	0,0736
	Teste de Sensibilidade Dérmica	78,1 (68,6 – 87,6)	0,0	64,4 (54,3 – 74,4)	-6,9	<b>0,0411</b>
	Índice Bacilosκόpico	78,1 (68,6 – 87,6)	0,0	65,5 (55,5 – 75,5)	-5,8	<b>0,0553</b>
	PGL-1	78,1 (68,6 – 87,6)	0,0	66,7 (56,8 – 76,6)	-4,6	0,0736

\*Diferença entre a sensibilidade/especificidade quando removida a variável comparada com a sensibilidade/especificidade da referência.

**Tabela 7 – Impacto da retirada de cada variável na amostra populacional de Goiânia**

	Análises	Sensibilidade % (IC)	Delta* ( $\Delta$ )	Especificidade % (IC)	Delta* ( $\Delta$ )	Valor de $p$
Variável Removida da Análise	Referência	86,0 (76,9 – 95,0)		87,7 (79,7 – 95,7)		
	Sexo	82,5 (72,6 – 92,3)	-3,5	83,1 (74,0 – 92,2)	-4,6	1,0000
	Faixa Etária	78,9 (68,4 – 89,5)	-7,1	81,5 (72,1 – 91,0)	-6,2	0,8383
	Forma Clínica (Ridley & Jopling)	59,6 (46,9 – 72,4)	-26,4	86,2 (77,8 – 94,6)	-1,5	<b>0,0216</b>
	Forma de Tratamento	82,5 (72,6 – 92,3)	-3,5	84,6 (75,8 – 93,4)	-3,1	0,8231
	Primeiros Sinais e Sintomas (Auto-Relato)	82,5 (72,6 – 92,3)	-3,5	83,1 (74,0 – 92,2)	-4,6	1,0000
	Grau de Parentesco	80,7 (70,5 – 90,9)	-5,3	83,1 (74,0 – 92,2)	-4,6	0,8312
	Marcadores Genéticos <i>IL6</i>	63,2 (50,6 – 75,7)	-22,8	84,6 (75,8 – 93,4)	-3,1	<b>0,0725</b>

\*Diferença entre a sensibilidade/especificidade quando removida a variável comparada com a sensibilidade/especificidade da referência.

**Tabela 8 – Impacto da retirada de cada variável na amostra populacional de Manaus**

	Análises	Sensibilidade % (IC)	Delta* ( $\Delta$ )	Especificidade % (IC)	Delta* ( $\Delta$ )	Valor de $p$
Variável Removida da Análise	Referência	77,8 (58,6 – 97,0)		78,3 (61,4 – 95,1)		
	Sexo	77,8 (58,6 – 97,0)	0,0	73,9 (56,0 – 91,9)	-4,4	0,7518
	Faixa Etária	72,2 (51,5 – 92,9)	-5,6	73,9 (56,0 – 91,9)	-4,4	1,0000
	Etnia	77,8 (58,6 – 97,0)	0,0	73,9 (56,0 – 91,9)	-4,4	0,7518
	Forma Clínica (Ridley & Jopling)	61,1 (38,6 – 83,6)	-16,7	69,6 (50,8 – 88,4)	-8,7	0,7893
	Forma de Tratamento	83,3 (66,1 – 99,9)	+5,5	78,3 (61,4 – 95,1)	0,0	0,7237
	Primeiros Sinais e Sintomas	77,8 (58,6 – 97,0)	0,0	73,9 (56,0 – 91,9)	-4,4	0,7518
	Número de Lesões	72,2 (51,5 – 92,9)	-5,6	73,9 (56,0 – 91,9)	-4,4	1,0000
	Tipo de Lesão	83,3 (66,1 – 99,9)	+5,5	73,9 (56,0 – 91,9)	-4,4	0,5050
	Cor da Lesão	77,8 (58,6 – 97,0)	0,0	69,6 (50,8 – 88,4)	-8,7	0,5465
	Teste de Sensibilidade Dérmica	72,2 (51,5 – 92,9)	-5,6	73,9 (56,0 – 91,9)	-4,4	1,0000
	Índice Baciloscópico	83,3 (66,1 – 99,9)	+5,5	69,6 (50,8 – 88,4)	-8,7	0,3428
	PGL-1	77,8 (58,6 – 97,0)	0,0	65,2 (45,8 – 84,7)	-13,1	0,3865

\*Diferença entre a sensibilidade/especificidade quando removida a variável comparada com a sensibilidade/especificidade da referência.

## 6. DISCUSSÃO COMPLEMENTAR

Como resultado da análise complementar descrita no **item 5**, é possível avaliar o impacto de cada variável sobre a sensibilidade e especificidade nos sistemas desenvolvidos, através do teste estatístico de McNemar.

Ao remover-se a variável “forma clínica”, diretamente associada com a ocorrência dos ER em diversos estudos<sup>(43, 49, 60, 61, 251-253)</sup>, surpreendentemente só verifica-se impacto estaticamente significativo no sistema combinado ( $p = 0,0356$ ) e em Goiânia ( $p = 0,0216$ ). Quanto ao impacto da genética, observamos diferenças com significância estatística *borderline* de significância no sistema combinado ( $p = 0,0736$ ) e na amostra populacional de Goiânia ( $p = 0,0725$ ), em que o gene *IL6* foi previamente associado com a ocorrência dos ER na hanseníase<sup>(61)</sup>. Este achado reforça a importância de se incluir fatores de risco genéticos em plataformas de previsão de risco de ER em hanseníase.

Analisando as demais variáveis incluídas no sistema, a amostra populacional de Fortaleza foi a que sofreu o impacto do maior número de variáveis: “sexo” ( $p = 0,0270$ ), “faixa etária” ( $p = 0,0411$ ), “etnia” ( $p = 0,0411$ ), “número e tipo de lesões” ( $p = 0,0553$ ), “teste de sensibilidade dérmica” ( $p = 0,0411$ ) e “índice baciloscópico” ( $p = 0,0553$ ) dos pacientes. Estes achados estão de acordo com um sólido corpo de evidência acumulada implicando diferentes fatores no risco de ocorrência de hanseníase e seus ER. Por exemplo, embora a hanseníase afete ambos os sexos, têm sido amplamente demonstrado em diferentes regiões geográficas que os homens são afetados mais frequentemente que as mulheres, muitas vezes, na proporção de 2:1<sup>(254)</sup> e alguns estudos demonstraram o impacto do sexo na ocorrência dos ER<sup>(60, 253)</sup>. Em um estudo numa amostra populacional Nepalesa, a idade foi um importante fator de risco para a ocorrência de T1R<sup>(44)</sup>. O elevado número de BAAR está associado com a ocorrência dos ER em estudos<sup>(56, 78, 81)</sup>.



## 6.1. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O presente estudo apresenta limitações: a heterogeneidade das informações contidas em cada base de dados, originalmente obtidas para estudos independentes de projetos distintos realizados por cada instituição colaboradora, levou à disponibilidade apenas parcial de algumas variáveis clínicas e genéticas na análise das amostras populacionais combinadas. Como observado nos **resultados complementares**, a exclusão ou ausência de variáveis presentes nas amostras populacionais em estudo podem causar uma alteração no desempenho do sistema. No entanto, mesmo com a falta de informações para algumas variáveis, a performance obtida foi notável. Além disso, nós tivemos acesso limitado a informação genética para todas as amostras populacionais. A inclusão de dados genéticos de novos genes previamente associados com a suscetibilidade aos ER pode também ter grande impacto sobre o desempenho do sistema.

## 6.2. PERSPECTIVAS

Como próximas etapas, será realizada a genotipagem de genes previamente associados com a ocorrência dos ER nas amostras populacionais de Goiânia e São Paulo do presente estudo que dispõem de DNA coletado. Além disso, nos próximos meses esperamos implementar e disponibilizar o sistema *online* para pesquisadores da área e profissionais da atenção primária, a fim de dar suporte à decisão por ações sistemáticas de acompanhamento dos pacientes durante o tratamento e após a cura terapêutica da hanseníase visando a prevenção das incapacidades. Finalmente, a criação de uma plataforma informatizada contendo um questionário universal para coleta de dados vem sendo discutida e, caso implementada, impactará na diminuição da heterogeneidade de informações entre as instituições e grupos de pesquisa colaboradores.

### **6.3. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A principal contribuição deste estudo é a criação de um sistema informatizado de fácil utilização para profissionais de saúde, capaz de identificar portadores de hanseníase com risco aumentado para o desenvolvimento de ER. Estes pacientes, além de monitorados durante o tratamento, são candidatos a cuidadosa orientação e acompanhamento para a ocorrência de ER, visando à detecção e tratamento precoce destes eventos, minimizando assim o desenvolvimento das consequências deletérias permanentes associadas aos ER. Esta iniciativa de conversão de dados científicos em aplicação direta poderá levar a um imediato impacto positivo sobre a qualidade de vida do paciente portador de hanseníase, bem como sobre a eficácia dos programas de controle da hanseníase nacional e locais.

## 7. CONCLUSÕES

1. Nossa estratégia resultou no desenvolvimento de um sistema de IA capaz de prever o risco de pacientes diagnosticados com hanseníase desenvolver ou não ER;
2. Os sistemas gerados apresentam os seguintes valores de sensibilidade e especificidade, respectivamente:
  - a. Amostras populacionais combinadas: 76,4% e 75,7%;
  - b. Bauru: 79,7% e 78,7%;
  - c. Fortaleza: 78,1% e 71,3%;
  - d. Goiânia: 86,0% e 87,7%;
  - e. Manaus: 77,8% e 78,3%.
3. O melhor desempenho obtido foi com a base de dados de Goiânia, para a qual a informação genética do gene *IL6* comprovadamente associado com a ocorrência dos ER estava disponível;
4. A exclusão das variáveis, “forma clínica” e “genética” gerou impacto estatisticamente significativo e *borderline* estatístico, respectivamente, sobre a sensibilidade e especificidade dos sistemas nas amostras populacionais combinadas e de Goiânia.

## REFERÊNCIAS

1. Mira MT, Alcais A, Van Thuc N, Thai VH, Huong NT, Ba NN, et al. Chromosome 6q25 is linked to susceptibility to leprosy in a Vietnamese population. *Nature genetics*. 2003 Mar;33(3):412-5. PubMed PMID: 12577057.
2. Misch EA, Berrington WR, Vary JC, Jr., Hawn TR. Leprosy and the human genome. *Microbiology and molecular biology reviews : MMBR*. 2010 Dec;74(4):589-620. PubMed PMID: 21119019. Pubmed Central PMCID: 3008172.
3. Alter A, Grant A, Abel L, Alcais A, Schurr E. Leprosy as a genetic disease. *Mammalian genome : official journal of the International Mammalian Genome Society*. 2011 Feb;22(1-2):19-31. PubMed PMID: 20936290.
4. Sampaio LH, Stefani MM, Oliveira RM, Sousa AL, Ireton GC, Reed SG, et al. Immunologically reactive *M. leprae* antigens with relevance to diagnosis and vaccine development. *BMC infectious diseases*. 2011;11:26. PubMed PMID: 21269435. Pubmed Central PMCID: 3040138.
5. Tan SY, Graham C. Armauer Hansen (1841-1912): discoverer of the cause of leprosy. *Singapore medical journal*. 2008 Jul;49(7):520-1. PubMed PMID: 18695857.
6. Hansen GA. *Spedalskhedens Arsager (Causes of Leprosy)*. *Norsk Magazin for Laegevidenskaben*. 1874;Translated at the National Institutes of Health Bethesda:76-9.
7. Britton WJ, Lockwood DN. Leprosy. *Lancet*. 2004 Apr 10;363(9416):1209-19. PubMed PMID: 15081655.
8. EIDT ML. Breve História da Hanseníase: Sua expansão do mundo para as Américas, o Brasil e o Rio Grande do Sul e sua trajetória na saúde pública brasileira. *Saúde e Sociedade*. 2004;13:76-88.
9. Robbins G, Tripathy VM, Misra VN, Mohanty RK, Shinde VS, Gray KM, et al. Ancient skeletal evidence for leprosy in India (2000 B.C.). *PloS one*. 2009;4(5):e5669. PubMed PMID: 19479078. Pubmed Central PMCID: 2682583.
10. Cole S, Singh P. *History and Phylogeography of Leprosy. Leprosy - A Practical Guide*. 2012.
11. Schuenemann VJ, Singh P, Mendum TA, Krause-Kyora B, Jager G, Bos KI, et al. Genome-wide comparison of medieval and modern *Mycobacterium leprae*. *Science*. 2013 Jul 12;341(6142):179-83. PubMed PMID: 23765279.

12. Manchester K. Tuberculosis and leprosy in antiquity: an interpretation. *Medical history*. 1984 Apr;28(2):162-73. PubMed PMID: 6387342. Pubmed Central PMCID: 1139422.
13. Monot M, Honore N, Garnier T, Araoz R, Coppee JY, Lacroix C, et al. On the origin of leprosy. *Science*. 2005 May 13;308(5724):1040-2. PubMed PMID: 15894530.
14. Monot M, Honore N, Garnier T, Zidane N, Sherafi D, Paniz-Mondolfi A, et al. Comparative genomic and phylogeographic analysis of *Mycobacterium leprae*. *Nature genetics*. 2009 Dec;41(12):1282-9. PubMed PMID: 19881526.
15. Covey HC. *People with Leprosy During the Middle Ages*. College of Continuing Education. 2001.
16. Bíblia Sagrada. 2006;169 Edição (São Paulo: Ave Maria).
17. G L. *A Lesson from Leviticus: Leprosy*. University of Cambridge.
18. Chakravarti M, Vogel F. *A twin study on Leprosy*. 1973.
19. Alter A, Alcais A, Abel L, Schurr E. Leprosy as a genetic model for susceptibility to common infectious diseases. *Human genetics*. 2008 Apr;123(3):227-35. PubMed PMID: 18247059.
20. Souza-Araújo HCd. *História da Lepra no Brasil*. Imprensa Nacional. 1948;II.
21. Marzliak; MLC, Silva; RCP, Nogueira; W, Guisad; CL, Ferreira; ME, Metellho HN. Breve histórico sobre os rumos do controle da hanseníase no Brasil e no Estado de São Paulo. *Hansenologia Internationalis*. 2008.
22. Geisel E. DECRETO N°76.078 - de 4 de Agosto de 1975. Diário Oficial - Senado Federal - Subsecretaria de Informações. 1975.
23. Cardoso FH. Lei N°9.010 de 29 de Março de 1995. Presidência da República - Casa Civil - Subchefia para Assuntos Jurídicos. 1995.
24. Organização Mundial da Saúde. *Estratégia Global para aliviar a carga da hanseníase e manter as atividades de controle da hanseníase*. 2005.
25. World Health Organization. *Map of Leprosy Prevalence Rates, 2014*. 2014.
26. World Health Organization. *Global Leprosy Update, 2015: Time For Action, Accountability and Inclusion*. *Weekly Epidemiological Record*. 2016:405-20.
27. Ministério da Saúde Brasil. *Plano Nacional de Eliminação da Hanseníase em Nível Municipal*. 2006.

28. Ministério da Saúde Brasil. Situação Epidemiológica da Hanseníase no Brasil - Análise de Indicadores Seleccionados na Última Década e Desafios para Eliminação. 2013;44.
29. Barbosa J. Situação Epidemiológica da Hanseníase no Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2012.
30. Bennett BH, Parker DL, Robson M. Leprosy: steps along the journey of eradication. Public health reports. 2008 Mar-Apr;123(2):198-205. PubMed PMID: 18457072. Pubmed Central PMCID: 2239329.
31. Jacobson RR, Krahenbuhl JL. Leprosy. Lancet. 1999 Feb 20;353(9153):655-60. PubMed PMID: 10030346.
32. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. International journal of leprosy and other mycobacterial diseases : official organ of the International Leprosy Association. 1966 Jul-Sep;34(3):255-73. PubMed PMID: 5950347.
33. Nardi SM, Paschoal Vdel A, Chiaravalloti-Neto F, Zanetta DM. [Leprosy-related disabilities after release from multidrug treatment: prevalence and spatial distribution]. Revista de saude publica. 2012 Dec;46(6):969-77. PubMed PMID: 23358621. Deficiencias apos a alta medicamentosa da hanseníase: prevalencia e distribuicao espacial.
34. Mira MT. Genetic host resistance and susceptibility to leprosy. Microbes and infection / Institut Pasteur. 2006 Apr;8(4):1124-31. PubMed PMID: 16513393.
35. Sauer ME, Salomao H, Ramos GB, D'Espindula HR, Rodrigues RS, Macedo WC, et al. Genetics of leprosy: expected and unexpected developments and perspectives. Clinics in dermatology. 2015 Jan-Feb;33(1):99-107. PubMed PMID: 25432815.
36. World Health Organization. World Health Organization Technical Report Series. WHO Expert Committee on Leprosy. 1998;874:1-43.
37. Rodrigues LC, Lockwood D. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. The Lancet Infectious diseases. 2011 Jun;11(6):464-70. PubMed PMID: 21616456.
38. Ministério da Saúde Brasil. Portaria N°3.125, de 7 de Outubro de 2010 - Aprova as Diretrizes para Vigilância, Atenção e Controle da Hanseníase. 2010.
39. Nardi SM, Ikehara E, Pedro HS, Paschoal VD. Characterization of the profession/occupation of individuals affected by leprosy and the relationship with limitations in professional activities. Indian journal of leprosy. 2012 Jan-Mar;84(1):1-8. PubMed PMID: 23077777.
40. Virmond M. Leprosy rehabilitation--a shared responsibility. Indian journal of leprosy. 2003 Apr-Jun;75(2):109-25. PubMed PMID: 15255399.

41. Walker SL, Lockwood DN. Leprosy type 1 (reversal) reactions and their management. *Leprosy review*. 2008 Dec;79(4):372-86. PubMed PMID: 19274984.
42. Teixeira MA, Silva NL, Ramos Ade L, Hatagima A, Magalhaes V. [NRAMP1 gene polymorphisms in individuals with leprosy reactions attended at two reference centers in Recife, northeastern Brazil]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2010 May-Jun;43(3):281-6. PubMed PMID: 20563497. Polimorfismos do gene NRAMP1 em individuos com reacoes hansenicas, atendidos em dois Centros de Referencia no Recife, nordeste do Brasil.
43. Scollard DM, Smith T, Bhoopat L, Theetranont C, Rangdaeng S, Morens DM. Epidemiologic characteristics of leprosy reactions. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases : official organ of the International Leprosy Association*. 1994 Dec;62(4):559-67. PubMed PMID: 7868954.
44. Ranque B, Nguyen VT, Vu HT, Nguyen TH, Nguyen NB, Pham XK, et al. Age is an important risk factor for onset and sequelae of reversal reactions in Vietnamese patients with leprosy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007 Jan 1;44(1):33-40. PubMed PMID: 17143812.
45. Reddy BN, Bansal RD. An epidemiological study of leprosy disability in a leprosy endemic rural population of Pondicherry (south India). *Indian journal of leprosy*. 1984 Apr-Jun;56(2):191-9. PubMed PMID: 6548489.
46. Girdhar M, Arora SK, Mohan L, Mukhija RD. Pattern of leprosy disabilities in Gorakhpur (Uttar Pradesh). *Indian journal of leprosy*. 1989 Oct;61(4):503-13. PubMed PMID: 2533603.
47. Zhang G, Li W, Yan L, Yang Z, Chen X, Zheng T, et al. An epidemiological survey of deformities and disabilities among 14,257 cases of leprosy in 11 counties. *Leprosy review*. 1993 Jun;64(2):143-9. PubMed PMID: 8341117.
48. Mira MT, Francio AS, Sindeaux RHM, Ramos GB, Sotomaior VS, Fava VM. Host Genetics and Susceptibility to Leprosy. *Salud Cienc*. 2011;18:138-41.
49. Kumar B, Dogra S, Kaur I. Epidemiological characteristics of leprosy reactions: 15 years experience from north India. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases : official organ of the International Leprosy Association*. 2004 Jun;72(2):125-33. PubMed PMID: 15301592.
50. Fava V, Orlova M, Cobat A, Alcais A, Mira M, Schurr E. Genetics of leprosy reactions: an overview. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2012 Dec;107 Suppl 1:132-42. PubMed PMID: 23283464.
51. Ridley DS, Radia KB. The histological course of reactions in borderline leprosy and their outcome. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases : official organ of the International Leprosy Association*. 1981 Dec;49(4):383-92. PubMed PMID: 7200465.

52. Naafs B. Viewpoint: leprosy after the year 2000. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2000 Jun;5(6):400-3. PubMed PMID: 10929138.
53. Little D, Khanolkar-Young S, Coulthart A, Suneetha S, Lockwood DN. Immunohistochemical analysis of cellular infiltrate and gamma interferon, interleukin-12, and inducible nitric oxide synthase expression in leprosy type 1 (reversal) reactions before and during prednisolone treatment. *Infection and immunity*. 2001 May;69(5):3413-7. PubMed PMID: 11292765. Pubmed Central PMCID: 98301.
54. Pocaterra L, Jain S, Reddy R, Muzaffarullah S, Torres O, Suneetha S, et al. Clinical course of erythema nodosum leprosum: an 11-year cohort study in Hyderabad, India. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2006 May;74(5):868-79. PubMed PMID: 16687695.
55. Opromolla. DVA. Atlas de Hanseníase. Bauru: Instituto Lauro de Souza Lima. 2002:80.
56. Saunderson P, Gebre S, Byass P. Reversal reactions in the skin lesions of AMFES patients: incidence and risk factors. *Leprosy review*. 2000 Sep;71(3):309-17. PubMed PMID: 11105489.
57. Lockwood DN, Nicholls P, Smith WC, Das L, Barkataki P, van Brakel W, et al. Comparing the clinical and histological diagnosis of leprosy and leprosy reactions in the INFIR cohort of Indian patients with multibacillary leprosy. *PLoS neglected tropical diseases*. 2012;6(6):e1702. PubMed PMID: 22745841. Pubmed Central PMCID: 3383736.
58. Walker SL, Nicholls PG, Butlin CR, Nery JA, Roy HK, Rangel E, et al. Development and validation of a severity scale for leprosy type 1 reactions. *PLoS neglected tropical diseases*. 2008;2(12):e351. PubMed PMID: 19104651. Pubmed Central PMCID: 2596969.
59. Rea TH, Sieling PA. Delayed-type hypersensitivity reactions followed by erythema nodosum leprosum. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases : official organ of the International Leprosy Association*. 1998 Sep;66(3):316-27. PubMed PMID: 9934358.
60. Teixeira MA, Silveira VM, Franca ER. [Characteristics of leprosy reactions in paucibacillary and multibacillary individuals attended at two reference centers in Recife, Pernambuco]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2010 May-Jun;43(3):287-92. PubMed PMID: 20563498. Características epidemiológicas e clínicas das reações hanseníacas em indivíduos paucibacilares e multibacilares, atendidos em dois centros de referência para hanseníase, na Cidade de Recife, Estado de Pernambuco.
61. Sousa; ALM, Fava VM, Sampaio LH, Martelli CM, Costa MB, Mira MT, et al. Genetic and immunological evidence implicates interleukin 6 as a susceptibility gene for leprosy type 2 reaction. *The Journal of infectious diseases*. 2012 May 1;205(9):1417-24. PubMed PMID: 22459738.



62. Van Brakel WH, Khawas IB, Lucas SB. Reactions in leprosy: an epidemiological study of 386 patients in west Nepal. *Leprosy review*. 1994 Sep;65(3):190-203. PubMed PMID: 8942150.
63. Sousa AL, Stefani MM, Pereira GA, Costa MB, Rebello PF, Gomes MK, et al. *Mycobacterium leprae* DNA associated with type 1 reactions in single lesion paucibacillary leprosy treated with single dose rifampin, ofloxacin, and minocycline. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2007 Nov;77(5):829-33. PubMed PMID: 17984336.
64. van Brakel WH, Khawas IB. Nerve function impairment in leprosy: an epidemiological and clinical study--Part 2: Results of steroid treatment. *Leprosy review*. 1996 Jun;67(2):104-18. PubMed PMID: 8684251.
65. Sarno EN, Grau GE, Vieira LM, Nery JA. Serum levels of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta during leprosy reactional states. *Clinical and experimental immunology*. 1991 Apr;84(1):103-8. PubMed PMID: 2015700. Pubmed Central PMCID: 1535359.
66. Moraes MO, Sarno EN, Almeida AS, Saraiva BC, Nery JA, Martins RC, et al. Cytokine mRNA expression in leprosy: a possible role for interferon-gamma and interleukin-12 in reactions (RR and ENL). *Scandinavian journal of immunology*. 1999 Nov;50(5):541-9. PubMed PMID: 10564558.
67. Oliveira RB, Moraes MO, Oliveira EB, Sarno EN, Nery JA, Sampaio EP. Neutrophils isolated from leprosy patients release TNF-alpha and exhibit accelerated apoptosis in vitro. *Journal of leukocyte biology*. 1999 Mar;65(3):364-71. PubMed PMID: 10080541.
68. Stefani MM, Guerra JG, Sousa AL, Costa MB, Oliveira ML, Martelli CT, et al. Potential plasma markers of Type 1 and Type 2 leprosy reactions: a preliminary report. *BMC infectious diseases*. 2009;9:75. PubMed PMID: 19473542. Pubmed Central PMCID: 2696458.
69. Lockwood DN, Suneetha L, Sagili KD, Chaduvula MV, Mohammed I, van Brakel W, et al. Cytokine and protein markers of leprosy reactions in skin and nerves: baseline results for the North Indian INFIR cohort. *PLoS neglected tropical diseases*. 2011 Dec;5(12):e1327. PubMed PMID: 22180790. Pubmed Central PMCID: 3236729.
70. Scollard DM, Chaduvula MV, Martinez A, Fowlkes N, Nath I, Stryjewska BM, et al. Increased CXC ligand 10 levels and gene expression in type 1 leprosy reactions. *Clinical and vaccine immunology : CVI*. 2011 Jun;18(6):947-53. PubMed PMID: 21508169. Pubmed Central PMCID: 3122607.
71. Hussain R, Lucas SB, Kifayet A, Jamil S, Raynes J, Uqaili Z, et al. Clinical and histological discrepancies in diagnosis of ENL reactions classified by assessment of acute phase proteins SAA and CRP. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases : official organ of the International Leprosy Association*. 1995 Jun;63(2):222-30. PubMed PMID: 7602217.

72. Wemambu SN, Turk JL, Waters MF, Rees RJ. Erythema nodosum leprosum: a clinical manifestation of the arthus phenomenon. *Lancet*. 1969 Nov 1;2(7627):933-5. PubMed PMID: 4186599.
73. Virmond M. Hanseníase: Episódios Reacionais. Sociedade Brasileira de Hansenologia e Sociedade Brasileira de Dermatologia. 2003.
74. Kahawita IP, Lockwood DN. Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2008 Apr;102(4):329-37. PubMed PMID: 18313706.
75. Barnes PF, Chatterjee D, Brennan PJ, Rea TH, Modlin RL. Tumor necrosis factor production in patients with leprosy. *Infection and immunity*. 1992 Apr;60(4):1441-6. PubMed PMID: 1548069. Pubmed Central PMCID: 257016.
76. Foss NT, de Oliveira EB, Silva CL. Correlation between TNF production, increase of plasma C-reactive protein level and suppression of T lymphocyte response to concanavalin A during erythema nodosum leprosum. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases : official organ of the International Leprosy Association*. 1993 Jun;61(2):218-26. PubMed PMID: 8371031.
77. Mabalay MC, Helwig EB, Tolentino JG, Binford CH. The Histopathology and Histochemistry of Erythema Nodosum Leprosum. *International journal of Leprosy*. 1965 Jan-Mar;33:28-49. PubMed PMID: 14282354.
78. Manandhar R, LeMaster JW, Roche PW. Risk factors for erythema nodosum leprosum. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases : official organ of the International Leprosy Association*. 1999 Sep;67(3):270-8. PubMed PMID: 10575406.
79. Saunderson P, Gebre S, Byass P. ENL reactions in the multibacillary cases of the AMFES cohort in central Ethiopia: incidence and risk factors. *Leprosy review*. 2000 Sep;71(3):318-24. PubMed PMID: 11105490.
80. Eickelmann M, Steinhoff M, Metze D, Tomimori-Yamashita J, Sunderkotter C. Erythema leprosum--after treatment of Lepromatous Leprosy. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2010 Jun;8(6):450-3. PubMed PMID: 19922466.
81. Becx-Bleumink M, Berhe D. Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy; experience in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases : official organ of the International Leprosy Association*. 1992 Jun;60(2):173-84. PubMed PMID: 1522359.
82. Ministerio da Saúde Brasil. Hanseníase: Prevenção, Tratamento e Reabilitação. 2008;2a Edição.

83. Clapasson A, Canata S. Laboratory Investigations. *Leprosy: A Practical Guide*. 2012.
84. Bühner-Sékula S. Sorologia PGL-1 na Hanseníase. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2008;3-5.
85. Klatser PR, de Wit MY, Fajardo TT, Cellona RV, Abalos RM, de la Cruz EC, et al. Evaluation of Mycobacterium leprae antigens in the monitoring of a dapsone-based chemotherapy of previously untreated lepromatous patients in Cebu, Philippines. *Leprosy review*. 1989 Sep;60(3):178-86. PubMed PMID: 2682104.
86. Buhner-Sekula S, Smits HL, Gussenhoven GC, van Leeuwen J, Amador S, Fujiwara T, et al. Simple and fast lateral flow test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy. *Journal of clinical microbiology*. 2003 May;41(5):1991-5. PubMed PMID: 12734239. Pubmed Central PMCID: 154748.
87. Agis F, Schlich P, Cartel JL, Guidi C, Bach MA. Use of anti-M. leprae phenolic glycolipid-I antibody detection for early diagnosis and prognosis of leprosy. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases : official organ of the International Leprosy Association*. 1988;56(527-35).
88. Cartel JL, Chanteau S, Boutin JP, Plichart R, Richez P, Roux JF, et al. Assessment of anti-phenolic glycolipid-I IgM levels using an ELISA for detection of M. leprae infection in populations of the South Pacific Islands. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases : official organ of the International Leprosy Association*. 1990 Sep;58(3):512-7. PubMed PMID: 2205686.
89. Torres P, Camarena JJ, Gomez JR, Nogueira JM, Gimeno V, Navarro JC, et al. Comparison of PCR mediated amplification of DNA and the classical methods for detection of Mycobacterium leprae in different types of clinical samples in leprosy patients and contacts. *Leprosy review*. 2003 Mar;74(1):18-30. PubMed PMID: 12669929.
90. de Wit MY, Faber WR, Krieg SR, Douglas JT, Lucas SB, Montreewasuwat N, et al. Application of a polymerase chain reaction for the detection of Mycobacterium leprae in skin tissues. *Journal of clinical microbiology*. 1991 May;29(5):906-10. PubMed PMID: 2056057. Pubmed Central PMCID: 269906.
91. Reis EM, Araujo S, Lobato J, Neves AF, Costa AV, Goncalves MA, et al. Mycobacterium leprae DNA in peripheral blood may indicate a bacilli migration route and high-risk for leprosy onset. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014 May;20(5):447-52. PubMed PMID: 24033793.
92. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clinical microbiology reviews*. 2006 Apr;19(2):338-81. PubMed PMID: 16614253. Pubmed Central PMCID: 1471987.

93. World Health Organization. WHO Expert Committee on Leprosy. World Health Organization Technical Report Series. 1977:7-48.
94. Bobin P. Treatment and Prophylaxis. Leprosy: A Practical Guide: Springer. 2012.
95. Jacobson RR, Hastings RC. Rifampin-resistant leprosy. *Lancet*. 1976 Dec 11;2(7998):1304-5. PubMed PMID: 63780.
96. World Health Organization. Chemotherapy of leprosy. Report of a WHO Study Group. 1994;World Health Organization technical report series(847):1-24.
97. Opromolla DV, Marzliak ML, Nogueira W. Results of a surveillance system for adverse effects in leprosy's WHO/MDT. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases : official organ of the International Leprosy Association*. 1996 Jun;64(2):97-104. PubMed PMID: 8690981.
98. World Health Organization. MDT Regiments. 2014.
99. Kar HK, Gupta R. Treatment of leprosy. *Clinics in dermatology*. 2015 Jan-Feb;33(1):55-65. PubMed PMID: 25432811.
100. Roche M, Convit J, Medina JA, Blumenfeld E. The effects of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in lepromatous lepra reaction. *International journal of Leprosy*. 1951 Apr-Jun;19(2):137-45. PubMed PMID: 14873380.
101. Kahawita I, Walker SL, Lockwood D. Leprosy Type 1 Reactions and Erythema Nodosum Leprosum. *Anais Brasileiro de Dermatologia*. 2008;83:75-82.
102. Lockwood DN, Sinha HH. Pregnancy and leprosy: a comprehensive literature review. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases : official organ of the International Leprosy Association*. 1999 Mar;67(1):6-12. PubMed PMID: 10407623.
103. Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J, James KD, Thomson NR, Wheeler PR, et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature*. 2001 Feb 22;409(6823):1007-11. PubMed PMID: 11234002.
104. Shields ED, Russell DA, Pericak-Vance MA. Genetic epidemiology of the susceptibility to leprosy. *The Journal of clinical investigation*. 1987 Apr;79(4):1139-43. PubMed PMID: 3549780. Pubmed Central PMCID: 424295.
105. Ali PM. Genetic influence in leprosy. *Indian journal of public health*. 1966 Oct;10(4):145-57. PubMed PMID: 5978315.
106. Lazaro FP, Werneck RI, Mackert CC, Cobat A, Prevedello FC, Pimentel RP, et al. A major gene controls leprosy susceptibility in a hyperendemic isolated population from north of Brazil. *The Journal of infectious diseases*. 2010 May 15;201(10):1598-605. PubMed PMID: 20388034.

107. Siddiqui MR, Meisner S, Tosh K, Balakrishnan K, Ghei S, Fisher SE, et al. A major susceptibility locus for leprosy in India maps to chromosome 10p13. *Nature genetics*. 2001 Apr;27(4):439-41. PubMed PMID: 11279529.
108. Tosh K, Meisner S, Siddiqui MR, Balakrishnan K, Ghei S, Golding M, et al. A region of chromosome 20 is linked to leprosy susceptibility in a South Indian population. *The Journal of infectious diseases*. 2002 Oct 15;186(8):1190-3. PubMed PMID: 12355375.
109. Miller EN, Jamieson SE, Joberty C, Fakiola M, Hudson D, Peacock CS, et al. Genome-wide scans for leprosy and tuberculosis susceptibility genes in Brazilians. *Genes and immunity*. 2004 Jan;5(1):63-7. PubMed PMID: 14735151.
110. Jamieson SE, Miller EN, Black GF, Peacock CS, Cordell HJ, Howson JM, et al. Evidence for a cluster of genes on chromosome 17q11-q21 controlling susceptibility to tuberculosis and leprosy in Brazilians. *Genes and immunity*. 2004 Jan;5(1):46-57. PubMed PMID: 14735149.
111. Wallace C, Fitness J, Hennig B, Sichali L, Mwaungulu L, Ponnighaus JM, et al. Linkage analysis of susceptibility to leprosy type using an IBD regression method. *Genes and immunity*. 2004 May;5(3):221-5. PubMed PMID: 15014432.
112. Yang Q, Liu H, Low HQ, Wang H, Yu Y, Fu X, et al. Chromosome 2p14 is linked to susceptibility to leprosy. *PloS one*. 2012;7(1):e29747. PubMed PMID: 22238647. Pubmed Central PMCID: 3253103.
113. Cruse JM, Lewis RE. *Atlas of Immunology*. 2004;Second Edition.
114. Mira MT, Alcais A, di Pietrantonio T, Thuc NV, Phuong MC, Abel L, et al. Segregation of HLA/TNF region is linked to leprosy clinical spectrum in families displaying mixed leprosy subtypes. *Genes and immunity*. 2003 Jan;4(1):67-73. PubMed PMID: 12595904.
115. Bermester G-R, Pezzuto A. *Color Atlas of Immunology*. Thieme. 2003.
116. Mohaghehpour N, Tabatabai H, Mohammad K, Ramanujam K, Modabber FZ. Histocompatibility antigens in patients with leprosy from Azarbaijan, Iran. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases : official organ of the International Leprosy Association*. 1979 Dec;47(4):597-600. PubMed PMID: 122630.
117. Kim SJ, Choi IH, Dahlberg S, Nisperos B, Kim JD, Hansen JA. HLA and leprosy in Koreans. *Tissue antigens*. 1987 Mar;29(3):146-53. PubMed PMID: 3603547.
118. Shankarkumar U. HLA Associations in Leprosy Patients from Mumbai, India. *Leprosy review*. 2002 / 2003;75:79-85.
119. Franceschi DS, Tsuneto LT, Mazini PS, Sacramento WS, Reis PG, Rudnick CC, et al. Class-I human leukocyte alleles in leprosy patients from Southern Brazil.

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2011 Oct;44(5):616-20. PubMed PMID: 22031078.

120. de Souza-Santana FC, Marcos EV, Nogueira ME, Ura S, Tomimori J. Human leukocyte antigen class I and class II alleles are associated with susceptibility and resistance in borderline leprosy patients from Southeast Brazil. *BMC infectious diseases*. 2015;15(1):22. PubMed PMID: 25605482. Pubmed Central PMCID: 4307149.

121. Shankarkumar U, Ghosh K, Badakere S, Mohanty D. Novel HLA Class I Alleles Associated with Indian Leprosy Patients. *Journal of biomedicine & biotechnology*. 2003;2003(3):208-11. PubMed PMID: 12975536. Pubmed Central PMCID: 400212.

122. Wang LM, Kimura A, Satoh M, Mineshita S. HLA linked with leprosy in southern China: HLA-linked resistance alleles to leprosy. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases : official organ of the International Leprosy Association*. 1999 Dec;67(4):403-8. PubMed PMID: 10700914.

123. Alter A, Huong NT, Singh M, Orlova M, Van Thuc N, Katoch K, et al. Human leukocyte antigen class I region single-nucleotide polymorphisms are associated with leprosy susceptibility in Vietnam and India. *The Journal of infectious diseases*. 2011 May 1;203(9):1274-81. PubMed PMID: 21459816. Pubmed Central PMCID: 3069725.

124. Eden WV, Vries RRPd, D'Amaro J, Schreuder I, Leiker DI, Rood JJv. HLA-DR-Associated Genetic Control of the Type of Leprosy in a Population from Surinam. *Human Immunology*. 1982;4:343-50.

125. Roy S, McGuire W, Mascie-Taylor CG, Saha B, Hazra SK, Hill AV, et al. Tumor necrosis factor promoter polymorphism and susceptibility to lepromatous leprosy. *The Journal of infectious diseases*. 1997 Aug;176(2):530-2. PubMed PMID: 9237725.

126. Visentainer JE, Tsuneto LT, Serra MF, Peixoto PR, Petzl-Erler ML. Association of leprosy with HLA-DR2 in a Southern Brazilian population. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al]*. 1997 Jan;30(1):51-9. PubMed PMID: 9222403.

127. de Messias IJ, Santamaria J, Brenden M, Reis A, Mauff G. Association of C4B deficiency (C4B\*Q0) with erythema nodosum in leprosy. *Clinical and experimental immunology*. 1993 May;92(2):284-7. PubMed PMID: 8485914. Pubmed Central PMCID: 1554813.

128. Rani R, Fernandez-Vina MA, Zaheer SA, Beena KR, Stastny P. Study of HLA class II alleles by PCR oligotyping in leprosy patients from north India. *Tissue antigens*. 1993 Sep;42(3):133-7. PubMed PMID: 8284786.

129. Shaw MA, Donaldson IJ, Collins A, Peacock CS, Lins-Lainson Z, Shaw JJ, et al. Association and linkage of leprosy phenotypes with HLA class II and tumour necrosis factor genes. *Genes and immunity*. 2001 Jun;2(4):196-204. PubMed PMID: 11477474.
130. da Silva SA, Mazini PS, Reis PG, Sell AM, Tsuneto LT, Peixoto PR, et al. HLA-DR and HLA-DQ alleles in patients from the south of Brazil: markers for leprosy susceptibility and resistance. *BMC infectious diseases*. 2009;9:134. PubMed PMID: 19698125. Pubmed Central PMCID: 2746224.
131. Wong SH, Hill AV, Vannberg FO, India-Africa-United Kingdom Leprosy Genetics C. Genomewide association study of leprosy. *The New England journal of medicine*. 2010 Apr 15;362(15):1446-7; author reply 7-8. PubMed PMID: 20393182.
132. Zerva L, Cizman B, Mehra NK, Alahari SK, Murali R, Zmijewski CM, et al. Arginine at positions 13 or 70-71 in pocket 4 of HLA-DRB1 alleles is associated with susceptibility to tuberculoid leprosy. *The Journal of experimental medicine*. 1996 Mar 1;183(3):829-36. PubMed PMID: 8642287. Pubmed Central PMCID: 2192353.
133. Tosh K, Ravikumar M, Bell JT, Meisner S, Hill AV, Pitchappan R. Variation in MICA and MICB genes and enhanced susceptibility to paucibacillary leprosy in South India. *Human molecular genetics*. 2006 Oct 1;15(19):2880-7. PubMed PMID: 16923796.
134. Vanderborght PR, Pacheco AG, Moraes ME, Antoni G, Romero M, Verville A, et al. HLA-DRB1\*04 and DRB1\*10 are associated with resistance and susceptibility, respectively, in Brazilian and Vietnamese leprosy patients. *Genes and immunity*. 2007 Jun;8(4):320-4. PubMed PMID: 17396103.
135. Borrás SG, Cotorruelo C, Racca L, Recarte M, Garcias C, Biondi C, et al. Association of leprosy with HLA-DRB1 in an Argentinean population. *Annals of clinical biochemistry*. 2008 Jan;45(Pt 1):96-8. PubMed PMID: 18275683.
136. Zhang F, Liu H, Chen S, Wang C, Zhu C, Zhang L, et al. Evidence for an association of HLA-DRB1\*15 and DRB1\*09 with leprosy and the impact of DRB1\*09 on disease onset in a Chinese Han population. *BMC medical genetics*. 2009;10:133. PubMed PMID: 20003324. Pubmed Central PMCID: 2797507.
137. Corrêa RdGCF, Aquino DMCd, Caldas AdJM, Serra HdO, Silva FF. Association Analysis of Human Leukocyte Antigen Class II (DRB1) Alleles with Leprosy in Individuals from São Luís, state of Maranhão, Brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2012;107:150-5.
138. Santos AR, Suffys PN, Vanderborght PR, Moraes MO, Vieira LM, Cabello PH, et al. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 promoter gene polymorphisms in leprosy. *The Journal of infectious diseases*. 2002 Dec 1;186(11):1687-91. PubMed PMID: 12447749.
139. Sarno EN, Santos AR, Jardim MR, Suffys PN, Almeida AS, Nery JA, et al. Pathogenesis of nerve damage in leprosy: genetic polymorphism regulates the

production of TNF alpha. Leprosy review. 2000 Dec;71 Suppl:S154-8; discussion S8-60. PubMed PMID: 11201873.

140. Fitness J, Floyd S, Warndorff DK, Sichali L, Mwaungulu L, Crampin AC, et al. Large-scale candidate gene study of leprosy susceptibility in the Karonga district of northern Malawi. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2004 Sep;71(3):330-40. PubMed PMID: 15381816.

141. Vejbaesya S, Mahaisavariya P, Luangtrakool P, Sermduangprateep C. TNF alpha and NRAM1 polymorphisms in leprosy. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2007 Jun;90(6):1188-92. PubMed PMID: 17624216.

142. Franceschi DS, Mazini PS, Rudnick CC, Sell AM, Tsuneto LT, Ribas ML, et al. Influence of TNF and IL10 gene polymorphisms in the immunopathogenesis of leprosy in the south of Brazil. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2009 Jul;13(4):493-8. PubMed PMID: 19058987.

143. Sapkota BR, Macdonald M, Berrington WR, Misch EA, Ranjit C, Siddiqui MR, et al. Association of TNF, MBL, and VDR polymorphisms with leprosy phenotypes. *Hum Immunol*. 2010 Oct;71(10):992-8. PubMed PMID: 20650301. Pubmed Central PMCID: 2941523.

144. Cardoso CC, Pereira AC, Brito-de-Souza VN, Duraes SM, Ribeiro-Alves M, Nery JA, et al. TNF -308G>A single nucleotide polymorphism is associated with leprosy among Brazilians: a genetic epidemiology assessment, meta-analysis, and functional study. *The Journal of infectious diseases*. 2011 Oct 15;204(8):1256-63. PubMed PMID: 21917899.

145. Santos AR, Almeida AS, Suffys PN, Moraes MO, Filho VF, Mattos HJ, et al. Tumor necrosis factor promoter polymorphism (TNF2) seems to protect against development of severe forms of leprosy in a pilot study in Brazilian patients. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases : official organ of the International Leprosy Association*. 2000 Sep;68(3):325-7. PubMed PMID: 11221098.

146. Tarique M, Naqvi RA, Santosh KV, Kamal VK, Khanna N, Rao DN. Association of TNF-alpha-(308(GG)), IL-10(-819(TT)), IL-10(-1082(GG)) and IL-1R1(+1970(CC)) genotypes with the susceptibility and progression of leprosy in North Indian population. *Cytokine*. 2015 May;73(1):61-5. PubMed PMID: 25697140.

147. Alcais A, Alter A, Antoni G, Orlova M, Nguyen VT, Singh M, et al. Stepwise replication identifies a low-producing lymphotoxin-alpha allele as a major risk factor for early-onset leprosy. *Nature genetics*. 2007 Apr;39(4):517-22. PubMed PMID: 17353895.

148. Shinde V, Marcinek P, Rani DS, Sunder SR, Arun S, Jain S, et al. Genetic evidence of TAP1 gene variant as a susceptibility factor in Indian leprosy patients. *Hum Immunol*. 2013 Jun;74(6):803-7. PubMed PMID: 23395648.



149. Gomes HJ, Souza RL, Prevedello FC, Mira MT, Chautard-Freire-Maia EA. Investigation of Association between Susceptibility to Leprosy and SNPs inside and near the BCHE Gene of Butyrylcholinesterase. *Journal of tropical medicine*. 2012;2012:184819. PubMed PMID: 22523498. Pubmed Central PMCID: 3316951.
150. Xiong JH, Mao C, Sha XW, Jin Z, Wang H, Liu YY, et al. Association between genetic variants in NOD2, C13orf31, and CCDC122 genes and leprosy among the Chinese Yi population. *International journal of dermatology*. 2015 Jul 31. PubMed PMID: 26235265.
151. Pinto P, Salgado C, Santos NP, Santos S, Ribeiro-Dos-Santos A. Influence of Genetic Ancestry on INDEL Markers of NFKbeta1, CASP8, PAR1, IL4 and CYP19A1 Genes in Leprosy Patients. *PLoS neglected tropical diseases*. 2015 Sep;9(9):e0004050. PubMed PMID: 26367014. Pubmed Central PMCID: 4569399.
152. Sales-Marques C, Salomao H, Fava VM, Alvarado-Arnez LE, Amaral EP, Cardoso CC, et al. NOD2 and CCDC122-LACC1 genes are associated with leprosy susceptibility in Brazilians. *Human genetics*. 2014 Dec;133(12):1525-32. PubMed PMID: 25367361.
153. Zhang DF, Huang XQ, Wang D, Li YY, Yao YG. Genetic variants of complement genes ficolin-2, mannose-binding lectin and complement factor H are associated with leprosy in Han Chinese from Southwest China. *Human genetics*. 2013 Jun;132(6):629-40. PubMed PMID: 23423485.
154. Zhang DF, Wang D, Li YY, Yao YG. Mapping genetic variants in the CFH gene for association with leprosy in Han Chinese. *Genes and immunity*. 2014 Oct;15(7):506-10. PubMed PMID: 25030427.
155. Grant AV, Cobat A, Van Thuc N, Orlova M, Huong NT, Gaschignard J, et al. CUBN and NEBL common variants in the chromosome 10p13 linkage region are associated with multibacillary leprosy in Vietnam. *Human genetics*. 2014 Jul;133(7):883-93. PubMed PMID: 24563210.
156. Oca EP-Md, Velarde-Félix JS, Ríos-Tostado JJ, Picos-Cárdenas VJ, Figuera LE. SNP 668 (-44) Alters a NF-kB1 Putative Binding Site in Non-Coding Strand of Human Beta-Defensin 1 (DEFB1) and is Associated with Lepromatous Leprosy. *Infection, Genetics and Evolution*. 2009;9:617-25.
157. Araujo SR, Jamieson SE, Dupnik KM, Monteiro GR, Nobre ML, Dias MS, et al. Examining ERBB2 as a candidate gene for susceptibility to leprosy (Hansen's disease) in Brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2014 Apr;109(2):182-8. PubMed PMID: 24676663. Pubmed Central PMCID: 4015256.
158. Boldt AB, Sanchez MI, Stahlke ER, Steffensen R, Thiel S, Jensenius JC, et al. Susceptibility to leprosy is associated with M-ficolin polymorphisms. *Journal of clinical immunology*. 2013 Jan;33(1):210-9. PubMed PMID: 22941510.

159. de Messias-Reason I, Kremsner PG, Kun JF. Functional haplotypes that produce normal ficolin-2 levels protect against clinical leprosy. *The Journal of infectious diseases*. 2009 Mar 15;199(6):801-4. PubMed PMID: 19434912.
160. Wang D, Feng JQ, Li YY, Zhang DF, Li XA, Li QW, et al. Genetic variants of the MRC1 gene and the IFNG gene are associated with leprosy in Han Chinese from Southwest China. *Human genetics*. 2012 Jul;131(7):1251-60. PubMed PMID: 22392581.
161. Reynard MP, Turner D, Junqueira-Kipnis AP, Ramos de Souza M, Moreno C, Navarrete CV. Allele frequencies for an interferon-gamma microsatellite in a population of Brazilian leprosy patients. *European journal of immunogenetics : official journal of the British Society for Histocompatibility and Immunogenetics*. 2003 Apr;30(2):149-51. PubMed PMID: 12648284.
162. Silva GA, Naveca FG, Ramasawmy R, Boechat AL. Association between the IFNG +874A/T gene polymorphism and leprosy resistance: a meta-analysis. *Cytokine*. 2014 Feb;65(2):130-3. PubMed PMID: 24389160.
163. Cardoso CC, Pereira AC, Brito-de-Souza VN, Dias-Baptista IM, Maniero VC, Venturini J, et al. IFNG +874 T>A single nucleotide polymorphism is associated with leprosy among Brazilians. *Human genetics*. 2010 Nov;128(5):481-90. PubMed PMID: 20714752.
164. Aggarwal S, Ali S, Chopra R, Srivastava A, Kalaiarasan P, Malhotra D, et al. Genetic variations and interactions in anti-inflammatory cytokine pathway genes in the outcome of leprosy: a study conducted on a MassARRAY platform. *The Journal of infectious diseases*. 2011 Oct 15;204(8):1264-73. PubMed PMID: 21917900.
165. Moraes MO, Pacheco AG, Schonkeren JJ, Vanderborght PR, Nery JA, Santos AR, et al. Interleukin-10 promoter single-nucleotide polymorphisms as markers for disease susceptibility and disease severity in leprosy. *Genes and immunity*. 2004 Nov;5(7):592-5. PubMed PMID: 15306847.
166. Malhotra D, Darvishi K, Sood S, Sharma S, Grover C, Relhan V, et al. IL-10 promoter single nucleotide polymorphisms are significantly associated with resistance to leprosy. *Human genetics*. 2005 Nov;118(2):295-300. PubMed PMID: 16163478.
167. Pereira AC, Brito-de-Souza VN, Cardoso CC, Dias-Baptista IM, Parelli FP, Venturini J, et al. Genetic, epidemiological and biological analysis of interleukin-10 promoter single-nucleotide polymorphisms suggests a definitive role for -819C/T in leprosy susceptibility. *Genes and immunity*. 2009 Mar;10(2):174-80. PubMed PMID: 19110537.
168. Chen XH, Xiong JH, Ning Y, Wen Y, Liu J, Mao C, et al. IL-10 promoter SNPs and susceptibility to leprosy in ethnic groups from southwest China. *Genetics and molecular research : GMR*. 2013;12(3):2876-85. PubMed PMID: 24065643.

169. Jarduli LR, Alves HV, de Souza-Santana FC, Marcos EV, Pereira AC, Dias-Baptista IM, et al. Influence of KIR genes and their HLA ligands in the pathogenesis of leprosy in a hyperendemic population of Rondonopolis, Southern Brazil. *BMC infectious diseases*. 2014;14:438. PubMed PMID: 25117794. Pubmed Central PMCID: 4141108.
170. Garcia P, Alencar D, Pinto P, Santos N, Salgado C, Sortica VA, et al. Haplotypes of the IL10 gene as potential protection factors in leprosy patients. *Clinical and vaccine immunology : CVI*. 2013 Oct;20(10):1599-603. PubMed PMID: 23966553. Pubmed Central PMCID: 3807203.
171. Cardona-Castro N, Sanchez-Jimenez M, Rojas W, Bedoya-Berrio G. IL-10 gene promoter polymorphisms and leprosy in a Colombian population sample. *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud*. 2012 Jan-Mar;32(1):71-6. PubMed PMID: 23235789.
172. Morahan G, Kaur G, Singh M, Rapthap CC, Kumar N, Katoch K, et al. Association of variants in the IL12B gene with leprosy and tuberculosis. *Tissue antigens*. 2007 Apr;69 Suppl 1:234-6. PubMed PMID: 17445208.
173. Alvarado-Navarro A, Montoya-Buelna M, Munoz-Valle JF, Lopez-Roa RI, Guillen-Vargas C, Fafutis-Morris M. The 3'UTR 1188 A/C polymorphism in the interleukin-12p40 gene (IL-12B) is associated with lepromatous leprosy in the west of Mexico. *Immunology letters*. 2008 Jun 30;118(2):148-51. PubMed PMID: 18485489.
174. Liu H, Irwanto A, Tian H, Fu X, Yu Y, Yu G, et al. Identification of IL18RAP/IL18R1 and IL12B as leprosy risk genes demonstrates shared pathogenesis between inflammation and infectious diseases. *American journal of human genetics*. 2012 Nov 2;91(5):935-41. PubMed PMID: 23103228. Pubmed Central PMCID: 3487119.
175. Ali S, Srivastava AK, Chopra R, Aggarwal S, Garg VK, Bhattacharya SN, et al. IL12B SNPs and copy number variation in IL23R gene associated with susceptibility to leprosy. *Journal of medical genetics*. 2013 Jan;50(1):34-42. PubMed PMID: 23240095.
176. Ohyama H, Ogata K, Takeuchi K, Namisato M, Fukutomi Y, Nishimura F, et al. Polymorphism of the 5' flanking region of the IL-12 receptor beta2 gene partially determines the clinical types of leprosy through impaired transcriptional activity. *Journal of clinical pathology*. 2005 Jul;58(7):740-3. PubMed PMID: 15976343. Pubmed Central PMCID: 1770718.
177. Franceschi DS, Mazini PS, Rudnick CC, Sell AM, Tsuneto LT, de Melo FC, et al. Association between killer-cell immunoglobulin-like receptor genotypes and leprosy in Brazil. *Tissue antigens*. 2008 Nov;72(5):478-82. PubMed PMID: 18778326.
178. Wibawa T, Soebono H, Matsuo M. Association of a missense mutation of the laminin alpha2 gene with tuberculoid type of leprosy in Indonesian patients. *Tropical*

medicine & international health : TM & IH. 2002 Jul;7(7):631-6. PubMed PMID: 12100448.

179. Marcinek P, Jha AN, Shinde V, Sundaramoorthy A, Rajkumar R, Suryadevara NC, et al. LRRK2 and RIPK2 variants in the NOD 2-mediated signaling pathway are associated with susceptibility to Mycobacterium leprae in Indian populations. *PLoS one*. 2013;8(8):e73103. PubMed PMID: 24015287. Pubmed Central PMCID: 3756038.

180. Wang D, Xu L, Lv L, Su LY, Fan Y, Zhang DF, et al. Association of the LRRK2 genetic polymorphisms with leprosy in Han Chinese from Southwest China. *Genes and immunity*. 2015 Mar;16(2):112-9. PubMed PMID: 25521227.

181. Tobin DM, Vary JC, Jr., Ray JP, Walsh GS, Dunstan SJ, Bang ND, et al. The *Ita4h* locus modulates susceptibility to mycobacterial infection in zebrafish and humans. *Cell*. 2010 Mar 5;140(5):717-30. PubMed PMID: 20211140. Pubmed Central PMCID: 2907082.

182. Dornelles LN, Pereira-Ferrari L, Messias-Reason I. Mannan-binding lectin plasma levels in leprosy: deficiency confers protection against the lepromatous but not the tuberculoid forms. *Clinical and experimental immunology*. 2006 Sep;145(3):463-8. PubMed PMID: 16907914. Pubmed Central PMCID: 1809702.

183. de Messias-Reason IJ, Boldt AB, Moraes Braga AC, Von Rosen Seeling Stahlke E, Dornelles L, Pereira-Ferrari L, et al. The association between mannan-binding lectin gene polymorphism and clinical leprosy: new insight into an old paradigm. *The Journal of infectious diseases*. 2007 Nov 1;196(9):1379-85. PubMed PMID: 17922403.

184. Alter A, de Leseleuc L, Van Thuc N, Thai VH, Huong NT, Ba NN, et al. Genetic and functional analysis of common MRC1 exon 7 polymorphisms in leprosy susceptibility. *Human genetics*. 2010 Mar;127(3):337-48. PubMed PMID: 20035344. Pubmed Central PMCID: 2891106.

185. Berrington WR, Macdonald M, Khadge S, Sapkota BR, Janer M, Hagge DA, et al. Common polymorphisms in the NOD2 gene region are associated with leprosy and its reactive states. *The Journal of infectious diseases*. 2010 May 1;201(9):1422-35. PubMed PMID: 20350193. Pubmed Central PMCID: 2853728.

186. Xiang YL, Zhang DF, Wang D, Li YY, Yao YG. Common variants of OPA1 conferring genetic susceptibility to leprosy in Han Chinese from Southwest China. *Journal of dermatological science*. 2015 Sep 3. PubMed PMID: 26360011.

187. Mira MT, Alcais A, Nguyen VT, Moraes MO, Di Flumeri C, Vu HT, et al. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. *Nature*. 2004 Feb 12;427(6975):636-40. PubMed PMID: 14737177.

188. Malhotra D, Darvishi K, Lohra M, Kumar H, Grover C, Sood S, et al. Association study of major risk single nucleotide polymorphisms in the common regulatory region of PARK2 and PACRG genes with leprosy in an Indian population.

European journal of human genetics : EJHG. 2006 Apr;14(4):438-42. PubMed PMID: 16391553.

189. Schurr E, Alcais A, Singh M, Mehra N, Abel L. Mycobacterial infections: PARK2 and PACRG associations in leprosy. Tissue antigens. 2007 Apr;69 Suppl 1:231-3. PubMed PMID: 17445207.

190. Bakija-Konsuo A, Mulic R, Boraska V, Pehlic M, Huffman JE, Hayward C, et al. Leprosy epidemics during history increased protective allele frequency of PARK2/PACRG genes in the population of the Mljet Island, Croatia. European journal of medical genetics. 2011 Nov-Dec;54(6):e548-52. PubMed PMID: 21816242.

191. Alter A, Fava VM, Huong NT, Singh M, Orlova M, Van Thuc N, et al. Linkage disequilibrium pattern and age-at-diagnosis are critical for replicating genetic associations across ethnic groups in leprosy. Human genetics. 2013 Jan;132(1):107-16. PubMed PMID: 23052943.

192. Chopra R, Ali S, Srivastava AK, Aggarwal S, Kumar B, Manvati S, et al. Mapping of PARK2 and PACRG overlapping regulatory region reveals LD structure and functional variants in association with leprosy in unrelated indian population groups. PLoS genetics. 2013;9(7):e1003578. PubMed PMID: 23861666. Pubmed Central PMCID: 3701713.

193. Roger M, Levee G, Chanteau S, Gicquel B, Schurr E. No evidence for linkage between leprosy susceptibility and the human natural resistance-associated macrophage protein 1 (NRAMP1) gene in French Polynesia. International journal of leprosy and other mycobacterial diseases : official organ of the International Leprosy Association. 1997 Jun;65(2):197-202. PubMed PMID: 9251591.

194. Abel L, Sanchez FO, Oberti J, Thuc NV, Hoa LV, Lap VD, et al. Susceptibility to leprosy is linked to the human NRAMP1 gene. The Journal of infectious diseases. 1998 Jan;177(1):133-45. PubMed PMID: 9419180.

195. Meisner SJ, Mucklow S, Warner G, Sow SO, Lienhardt C, Hill AV. Association of NRAMP1 polymorphism with leprosy type but not susceptibility to leprosy per se in west Africans. The American journal of tropical medicine and hygiene. 2001 Dec;65(6):733-5. PubMed PMID: 11791966.

196. Hatta M, Ratnawati, Tanaka M, Ito J, Shirakawa T, Kawabata M. NRAMP1/SLC11A1 gene polymorphisms and host susceptibility to Mycobacterium tuberculosis and M. leprae in South Sulawesi, Indonesia. The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health. 2010 Mar;41(2):386-94. PubMed PMID: 20578522.

197. Ramos GB, Salomao H, Francio AS, Fava VM, Werneck RI, Mira MT. Association Analysis Suggests SOD2 as a Newly Identified Candidate Gene Associated With Leprosy Susceptibility. The Journal of infectious diseases. 2016 Apr 30. PubMed PMID: 27132285.

198. Johnson CM, Lyle EA, Omuetti KO, Stepensky VA, Yegin O, Alpsoy E, et al. Cutting edge: A common polymorphism impairs cell surface trafficking and functional responses of TLR1 but protects against leprosy. *Journal of immunology*. 2007 Jun 15;178(12):7520-4. PubMed PMID: 17548585.
199. Schuring RP, Hamann L, Faber WR, Pahan D, Richardus JH, Schumann RR, et al. Polymorphism N248S in the human Toll-like receptor 1 gene is related to leprosy and leprosy reactions. *The Journal of infectious diseases*. 2009 Jun 15;199(12):1816-9. PubMed PMID: 19456232.
200. Wong SH, Gochhait S, Malhotra D, Pettersson FH, Teo YY, Khor CC, et al. Leprosy and the adaptation of human toll-like receptor 1. *PLoS pathogens*. 2010;6:e1000979. PubMed PMID: 20617178. Pubmed Central PMCID: 2895660.
201. Marques; CdS, Brito-de-Souza VN, Guerreiro LT, Martins JH, Amaral EP, Cardoso CC, et al. Toll-like receptor 1 N248S single-nucleotide polymorphism is associated with leprosy risk and regulates immune activation during mycobacterial infection. *The Journal of infectious diseases*. 2013 Jul;208(1):120-9. PubMed PMID: 23547143.
202. Kang TJ, Chae GT. Detection of Toll-like receptor 2 (TLR2) mutation in the lepromatous leprosy patients. *FEMS immunology and medical microbiology*. 2001 Jul;31(1):53-8. PubMed PMID: 11476982.
203. Bochud PY, Hawn TR, Siddiqui MR, Saunderson P, Britton S, Abraham I, et al. Toll-like receptor 2 (TLR2) polymorphisms are associated with reversal reaction in leprosy. *The Journal of infectious diseases*. 2008 Jan 15;197(2):253-61. PubMed PMID: 18177245. Pubmed Central PMCID: 3077295.
204. Suryadevara NC, Neela VS, Devalraju KP, Jain S, SivaSai KS, Valluri VL, et al. Influence of Intron II microsatellite polymorphism in human toll-like receptor 2 gene in leprosy. *Hum Immunol*. 2013 Aug;74(8):1034-40. PubMed PMID: 23619473.
205. Bochud PY, Sinsimer D, Aderem A, Siddiqui MR, Saunderson P, Britton S, et al. Polymorphisms in Toll-like receptor 4 (TLR4) are associated with protection against leprosy. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2009 Sep;28(9):1055-65. PubMed PMID: 19430824. Pubmed Central PMCID: 3016895.
206. Roy S, Frodsham A, Saha B, Hazra SK, Mascie-Taylor CG, Hill AV. Association of vitamin D receptor genotype with leprosy type. *The Journal of infectious diseases*. 1999 Jan;179(1):187-91. PubMed PMID: 9841838.
207. Neela VS, Suryadevara NC, Shinde VG, Pydi SS, Jain S, Jonnalagada S, et al. Association of Taq I, Fok I and Apa I polymorphisms in Vitamin D Receptor (VDR) gene with leprosy. *Hum Immunol*. 2015 Apr 15. PubMed PMID: 25890006.
208. Zhang FR, Huang W, Chen SM, Sun LD, Liu H, Li Y, et al. Genomewide association study of leprosy. *The New England journal of medicine*. 2009 Dec 31;361(27):2609-18. PubMed PMID: 20018961.

209. Zhang F, Liu H, Chen S, Low H, Sun L, Cui Y, et al. Identification of two new loci at IL23R and RAB32 that influence susceptibility to leprosy. *Nature genetics*. 2011 Dec;43(12):1247-51. PubMed PMID: 22019778.
210. Grant AV, Alter A, Huong NT, Orlova M, Van Thuc N, Ba NN, et al. Crohn's disease susceptibility genes are associated with leprosy in the Vietnamese population. *The Journal of infectious diseases*. 2012 Dec 1;206(11):1763-7. PubMed PMID: 22984114.
211. Liu H, Irwanto A, Fu X, Yu G, Yu Y, Sun Y, et al. Discovery of six new susceptibility loci and analysis of pleiotropic effects in leprosy. *Nature genetics*. 2015 Mar;47(3):267-71. PubMed PMID: 25642632.
212. Carroll MC. The role of complement and complement receptors in induction and regulation of immunity. *Annual review of immunology*. 1998;16:545-68. PubMed PMID: 9597141.
213. Callegaro-Filho D, Shrestha N, Burdick AE, Haslett PA. A potential role for complement in immune evasion by *Mycobacterium leprae*. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2010 Nov;9(11):1373-82. PubMed PMID: 21061760.
214. Krutzik SR, Ochoa MT, Sieling PA, Uematsu S, Ng YW, Legaspi A, et al. Activation and regulation of Toll-like receptors 2 and 1 in human leprosy. *Nature medicine*. 2003 May;9(5):525-32. PubMed PMID: 12692544.
215. Mattos KA, Oliveira VG, D'Avila H, Rodrigues LS, Pinheiro RO, Sarno EN, et al. TLR6-driven lipid droplets in *Mycobacterium leprae*-infected Schwann cells: immunoinflammatory platforms associated with bacterial persistence. *Journal of immunology*. 2011 Sep 1;187(5):2548-58. PubMed PMID: 21813774.
216. Misch EA, Macdonald M, Ranjit C, Sapkota BR, Wells RD, Siddiqui MR, et al. Human TLR1 deficiency is associated with impaired mycobacterial signaling and protection from leprosy reversal reaction. *PLoS neglected tropical diseases*. 2008;2(5):e231. PubMed PMID: 18461142. Pubmed Central PMCID: 2330092.
217. Vidal S, Gros P, Skamene E. Natural resistance to infection with intracellular parasites: molecular genetics identifies *Nramp1* as the *Bcg/Ity/Lsh* locus. *Journal of leukocyte biology*. 1995 Oct;58(4):382-90. PubMed PMID: 7561513.
218. Govoni G, Gros P. Macrophage NRAMP1 and its role in resistance to microbial infections. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society* [et al]. 1998 Jul;47(7):277-84. PubMed PMID: 9719491.
219. White JH. Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity. *Infection and immunity*. 2008 Sep;76(9):3837-43. PubMed PMID: 18505808. Pubmed Central PMCID: 2519414.
220. Fava VM, Cobat A, Van Thuc N, Latini AC, Stefani MM, Belone AF, et al. Association of TNFSF8 regulatory variants with excessive inflammatory responses

but not leprosy per se. The Journal of infectious diseases. 2015 Mar 15;211(6):968-77. PubMed PMID: 25320285.

221. Russell S, Norvig P. Inteligência Artificial. Tradução de Vanderberg D de Souza. 2004;Rio de Janeiro(Editora Campus).

222. Coeira E. Guide to Health Informatics. 2003;2 Ed.

223. Saheki AH. Construção de uma Rede Bayesiana Aplicada ao Diagnóstico de Doenças Cardíacas. 2003.

224. Mitchell JB. Informatics, machine learning and computational medicinal chemistry. Future Medicinal Chemistry. 2011:451-67.

225. Koehler CV, Flores CD, Nassar SM. Mineração de Redes Bayesianas a partir de base de dados médicos: Proposta de algoritmo. Anais do IX Congresso Brasileiro de Informática em Saúde. 1999.

226. Bayes T. An Essay Towards Solving a Problem in the Doctrine of Chances. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. 1763.;53:370-418.

227. Lucas PJ, van der Gaag LC, Abu-Hanna A. Bayesian networks in biomedicine and health-care. Artificial intelligence in medicine. 2004 Mar;30(3):201-14. PubMed PMID: 15081072.

228. Girardi DR, Moro CM, Bulegon H. SeyeS - support system for preventing the development of ocular disabilities in leprosy. Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference. 2010;2010:6162-5. PubMed PMID: 21097149.

229. Belle A, Kon MA, Najarian K. Biomedical informatics for computer-aided decision support systems: a survey. TheScientificWorldJournal. 2013;2013:769639. PubMed PMID: 23431259. Pubmed Central PMCID: 3575619.

230. Bellazzi R, Zupan B. Predictive data mining in clinical medicine: current issues and guidelines. International journal of medical informatics. 2008 Feb;77(2):81-97. PubMed PMID: 17188928.

231. Lu Z, Mitchell RM, Smith RL, Karns JS, van Kessel JA, Wolfgang DR, et al. Invasion and transmission of Salmonella Kentucky in an adult dairy herd using approximate Bayesian computation. BMC veterinary research. 2013;9:245. PubMed PMID: 24304969. Pubmed Central PMCID: 4235045.

232. Souza WV, Barcellos CC, Brito AM, Carvalho MS, Cruz OG, Albuquerque MF, et al. [Empirical bayesian model applied to the spatial analysis of leprosy occurrence]. Revista de saude publica. 2001 Oct;35(5):474-80. PubMed PMID: 11723520. Aplicacao de modelo bayesiano empirico na analise espacial da ocorrencia de hanseniose.



233. Smith RL, Grohn YT. Use of Approximate Bayesian Computation to Assess and Fit Models of Mycobacterium leprae to Predict Outcomes of the Brazilian Control Program. PLoS one. 2015;10(6):e0129535. PubMed PMID: 26107951. Pubmed Central PMCID: 4479607.
234. Crump RE, Medley GF. Back-calculating the incidence of infection of leprosy in a Bayesian framework. Parasites & vectors. 2015;8(1):534. PubMed PMID: 26490744. Pubmed Central PMCID: 4618872.
235. Smith RL. Proposing a Compartmental Model for Leprosy and Parameterizing Using Regional Incidence in Brazil. PLoS neglected tropical diseases. 2016.
236. Imbiriba EN, Silva Neto AL, Souza WV, Pedrosa V, Cunha Mda G, Garnelo L. Social inequality, urban growth and leprosy in Manaus: a spatial approach. Revista de saude publica. 2009 Aug;43(4):656-65. PubMed PMID: 19618024.
237. Joshua V, Gupte MD, Bhagavandas M. A Bayesian approach to study the space time variation of leprosy in an endemic area of Tamil Nadu, South India. International journal of health geographics. 2008 Jul 21;7:40. PubMed PMID: 18644128. Pubmed Central PMCID: 2533653.
238. Helene L, Rocha M. Identificação de alguns problemas psicossociais em portadores de hanseníase utilizando para a análise os recursos da informática. Revista da Escola de Enfermagem da USP. 1998;32:199-207.
239. Weeber M, Vos R, Klein H, De Jong-Van Den Berg LT, Aronson AR, Molema G. Generating hypotheses by discovering implicit associations in the literature: a case report of a search for new potential therapeutic uses for thalidomide. Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA. 2003 May-Jun;10(3):252-9. PubMed PMID: 12626374. Pubmed Central PMCID: 342048.
240. Weitzel L, Santos EJ, Assis R, Magalhães M. Aplicação de Redes Neurais na Investigação da Associação de Fenótipos KIR com a Predisposição à Hanseníase. Anais do XI Congresso Brasileiro de Informática em Saúde. 2008.
241. Goncalves SD, Sampaio RF, Antunes CM. [Predictive factors of disability in patients with leprosy]. Revista de saude publica. 2009 Apr;43(2):267-74. PubMed PMID: 19287872. Fatores preditivos de incapacidades em pacientes com hanseníase.
242. Corruble V, Ganascia J-G. The Discovery of the Causes of Leprosy: A Computational Analysis. Association for the Advancement of Artificial Intelligence. 1996:731-6.
243. Joshua V, Mehendale S, Gupte MD. Bayesian model, ecological factors & transmission of leprosy in an endemic area of South India. The Indian journal of medical research. 2016 Jan;143(1):104-6. PubMed PMID: 26997022. Pubmed Central PMCID: 4822349.

244. Meima A, Gupte MD, van Oortmarssen GJ, Habbema JD. SIMLEP: a simulation model for leprosy transmission and control. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases : official organ of the International Leprosy Association*. 1999 Sep;67(3):215-36. PubMed PMID: 10575401.
245. Abubakar UY. A Stochastic Model in Discrete States and Discrete Time for the Control of Leprosy Disease. *Leonardo Journal of Sciences*. 2007;1583-0233:51-60.
246. Abraham M, Richardus; WCSSGJvOJH, Habbema JDF. The Future Incidence of Leprosy: A Scenario Analysis. *Bulletin of the World Health Organization*. 2004.
247. Chiyaka ET, Muyendes T, Nyamugure P, Mutasa Fk. Theoretical Assessment of the Transmition Dynamics of Leprosy. *Applied Mathematics*. 2013;4:387-401.
248. Mushayabasa S, bhunu CP. Modelling the Effects of Chemotherapy and Relapse on the Transmission Dynamics of Leprosy. *SpringerOpen Journal*. 2012:6-12.
249. Meima A, Irgens LM, van Oortmarssen GJ, Richardus JH, Habbema JD. Disappearance of leprosy from Norway: an exploration of critical factors using an epidemiological modelling approach. *International journal of epidemiology*. 2002 Oct;31(5):991-1000. PubMed PMID: 12435774.
250. Fischer EA, de Vlas SJ, Habbema JD, Richardus JH. The long-term effect of current and new interventions on the new case detection of leprosy: a modeling study. *PLoS neglected tropical diseases*. 2011 Sep;5(9):e1330. PubMed PMID: 21949895. Pubmed Central PMCID: 3176744.
251. Oliveira DT, Sherlock J, Melo EV, Rollemberg KC, Paixao TR, Abuawad YG, et al. Clinical variables associated with leprosy reactions and persistence of physical impairment. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2013 Sep-Oct;46(5):600-4. PubMed PMID: 24270251.
252. Scollard DM, Martelli CM, Stefani MM, Maroja Mde F, Villahermosa L, Pardillo F, et al. Risk factors for leprosy reactions in three endemic countries. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2015 Jan;92(1):108-14. PubMed PMID: 25448239. Pubmed Central PMCID: 4347363.
253. Antunes DE, Araujo S, Ferreira GP, Cunha AC, Costa AV, Goncalves MA, et al. Identification of clinical, epidemiological and laboratory risk factors for leprosy reactions during and after multidrug therapy. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2013 Nov;108(7):901-8. PubMed PMID: 24271045. Pubmed Central PMCID: 3970646.
254. Fine PE, Sterne JA, Ponnighaus JM, Bliss L, Saiu J, Chihana A, et al. Household and dwelling contact as risk factors for leprosy in northern Malawi. *American journal of epidemiology*. 1997 Jul 1;146(1):91-102. PubMed PMID: 9215227.

**APÊNDICE I – *LOC*/LIGADOS À SUSCETIBILIDADE DO HOSPEDEIRO À  
HANSENÍASE**

Região Cromossômica	Desenho de Estudo	Tipo de Estudo	Amostra Populacional	População	Fenótipo	Variantes	Valor de <i>p</i>	LOD Score	Autor	Ano
Região 10p13	scan genômico	Ligação	131 Famílias 142 Irmãos Afetados	Indiana	Hanseníase PB	<i>D10S1653</i>	0.000013	3.81	Siddiqui <i>et. al.</i>	2001
						<i>D10S1763</i>	0.000014	3.51		
						<i>D10S1661</i>	0.000007	4.09		
						<i>D10S548</i>	0.000015	3.78		
						<i>D10S1662</i>	0.000008	4.01		
						<i>D10S582</i>	0.000010	3.95		
						<i>D10S586</i>	0.000011	3.91		
						<i>D10S563</i>	0.000013	3.83		
						<i>D10S1660</i>	0.000015	3.76		
Região 20p12	scan genômico	Ligação	86 Famílias 205 Irmãos Afetados	Vietnamita	Formas Clínicas	<i>D10S1653-D10S582</i>	0.028	<b>ND</b>	Mira <i>et. al.</i>	2003
					Hanseníase PB	<i>D10S1653-D10S582</i>	< 0.003	1.74		
							0.0012	1.98		
Região 6p21	scan genômico	Ligação	140 Famílias 153 Irmãos Afetados	Indiana	Hanseníase PB	<i>D20S115</i>	0.00003	3.48	Tosh <i>et. al.</i>	2002
					Proteção para Hanseníase	<i>D20S835</i>	0.021	<b>ND</b>		
					Hanseníase LL	<i>D20S889</i>	0.056	0.55		
					Hanseníase <i>per se</i>	<i>D20S889</i>	0.004	1.51		
					Hanseníase TT	<i>D20S835</i>	0.033	0.74		
Região 6q25-q27	Baseado em Famílias	TDT	86 Famílias 205 Irmãos Afetados	Vietnamita	Hanseníase <i>per se</i>	<i>D6S415-D6S1599</i>	0.000005	4.31	Mira <i>et. al.</i>	2003
						<i>D6S1035</i> Modelo Recessivo	0.008	<b>ND</b>		
						<i>D6S305</i> Modelo Aditivo	0.0126			
						<i>D6S305</i> Modelo Dominante	0.0018			
Região 6p21	scan genômico	Ligação	86 Famílias 205 Irmãos Afetados	Vietnamita	Hanseníase <i>per se</i>	<b>ND</b>	0.00025	2.62	Mira <i>et. al.</i>	2003

Região 17q11-q21	scan genômico	Ligação	72 Famílias	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	<i>D17S250</i>	0.01	2.34	Jamieson <i>et. al.</i>	2004
			372 Casos com Hanseníase			<i>D17S1795</i>	0.004	2.67		
	scan genômico	Ligação	50 Famílias	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	<i>D17S1868</i>	0.048	0.60		
			192 Indivíduos			<i>D17S1868</i>	0.0005	2.38		
Região 21q22	scan genômico	Ligação	71 Famílias	Malauiana	Hanseníase PB e MB	<i>D17S787</i>	0.001	2.04	Wallace <i>et. al.</i>	2004
			365 Indivíduos			<b>ND</b>	< 0.001	<b>ND</b>		
Região 2p14						rs1106577 Modelo Recessivo	<b>ND</b>	3.51		
Região 4q22						rs1349350 Modelo Dominante	<b>ND</b>	2.92		
Região 6q24-26	scan genômico	Ligação	23 Famílias Multiplex 3 a 7 Indivíduos Afetados	Chinesa	Hanseníase <i>per se</i>	rs6570858 Modelo Dominante	0.004	1.54	Yang <i>et. al.</i>	2012
Região 8q24						rs1618523 Modelo Recessivo	<b>ND</b>	2.74		
Região 16q24						rs276990 Modelo Dominante	<b>ND</b>	1.93		

**Lista de Abreviações:** Multibacilar (MB); Não Disponível (ND); Paucibacilar (PB); Teste de Desequilíbrio de Transmissão (TDT).

**APÊNDICE II – GENES E VARIANTES GENÉTICAS LOCALIZADAS NO LÓCUS  
6p21 (GENES *HLA*) ASSOCIADOS COM A SUSCETIBILIDADE DO  
HOSPEDEIRO À HANSENÍASE**

Gene Candidato	Cromosomo	Desenho de Estudo	Tipo de Estudo	Amostra Populacional	População	Fenótipo	Variantes	Valor de p	LOD Score / OR (CI – 95%) / RR / $\chi^2$	Autor	Ano
HLA-A	6p21.3	Caso-Controle	Associação	88 Casos 125 Controles	Iraniana	Hanseníase LL	<i>HLA-Bw35</i> LL vs Controle	< 0.02	ND	Mohaghehpour <i>et. al.</i>	1979
						Proteção para Hanseníase LL	<i>HLA-A1</i> LL vs Controle	< 0.05	ND		
		Caso-Controle	Associação	157 Casos 162 Controles	Coreana	Hanseníase <i>per se</i>	<i>HLA-A*11</i>	ND	ND	Kim <i>et. al.</i>	1987
		Caso-Controle	Associação	69 Casos 112 Controles	Chinesa	Proteção para Hanseníase MB	<i>HLA-B*46</i> MB vs Controles	< 0.01	RR = 0.28	Wang <i>et. al.</i>	1999
							<i>HLA-B*46</i> MB vs PB	< 0.02	RR = 0.22		
							<i>HLA-A*1</i> Casos vs Controles	0.057	OR = 1.89 $\chi^2 = 3.62$		
							<i>HLA-A*2</i> Casos vs Controles	0.0015	OR = 2.51 $\chi^2 = 9.99$		
							<i>HLA-A*11</i> Casos vs Controles	0.009	OR = 2.21 $\chi^2 = 6.74$		
							<i>HLA-B*22</i> Casos vs Controles	0.03	OR = 2.65		
		Caso-Controle	Associação	103 Casos 101 Controles	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	<i>HLA-B*40</i> Casos vs Controles	0.00000734	OR = 4.32 $\chi^2 = 24.52$	Shankarkumar <i>et. al.</i>	2003 / 2004
							<i>HLA-Cw*7</i> Casos vs Controles	0.0000226	OR = 13.33 $\chi^2 = 17.95$		
							<i>HLA-A*1102</i>	0.00001	OR = 30 $\chi^2 = 19.23$		
							<i>HLA-B*1801</i>	0.007	OR = 7.50 $\chi^2 = 8.14$		
					<i>HLA-B*3520</i>	0.01	OR = 4.41 $\chi^2 = 5.55$				

HLA-A	6p21.3	Caso- Controle	Associação	103 Casos 101 Controles	Indiana	Haplótipo <i>HLA-A*11-B*40</i> Casos vs Controles	0.002	OR = 5.64 $\chi^2 = 9.53$	Shankarkumar <i>et. al.</i>	2003 / 2004
						Haplótipo <i>HLA-A*1102-B*4006-Cw*0407</i> Casos vs Controles	0.01	OR = 9.43 $\chi^2 = 5.47$		
						Haplótipo <i>HLA-A*0203-B*4016-Cw*0703</i> Casos vs Controles	0.06	OR = 6.82 $\chi^2 = 3.47$		
						Hanseníase PB <i>HLA-A*0206</i> PB vs Controles	0.000007	ND		
						<i>HLA-A*0203</i>	0.02	OR = 6.02 $\chi^2 = 5.27$		
						Hanseníase MB <i>HLA-B*5110</i> MB vs Controles	0.000000529	ND		
						<i>HLA-Cw*0407</i> MB vs Controles	5.12E-09	ND		
						<i>HLA-Cw*0703</i> MB vs Controles	0.00000197	ND		
						<i>HLA-A*2413</i> MB vs Controles	ND	ND		
						<i>HLA-B*0706</i> MB vs Controles	ND	ND		
						<i>HLA-B*4016</i> MB vs Controles	ND	ND		
						<i>HLA-Cw*0708</i> MB vs Controles	ND	ND		
						<i>HLA-Cw*1505</i> MB vs Controles	ND	ND		
						Haplótipo <i>HLA-A*1102-B*4006-Cw*1502</i> MB vs Controles	0.02	OR = 6.02		



HLA-A	6p21.3	Caso- Controle	Associação	103 Casos 101 Controles	Indiana	Proteção para Hanseníase	HLA-A*19 Casos vs Controles	0.058	OR = 0.56	Shankarkumar <i>et. al.</i>	2003 / 2004
							HLA-A*28 Casos vs Controles	0.0014	OR = 0.07 $\chi^2 = 10.17$		
							HLA-A*0101	0.04	OR = 0.23 $\chi^2 = 3.97$		
							HLA-B*12 Casos vs Controles	0.001	OR = 0.19 $\chi^2 = 10.29$		
							HLA-B*12 Casos vs Controles	0.05	OR = 0.25 $\chi^2 = 7.60$		
							HLA-Cw*3 Casos vs Controles	0.0002	OR = 0.12 $\chi^2 = 13.37$		
							HLA-Cw*03031	0.08	OR = 0.18 $\chi^2 = 3.05$		
							HLA-Cw*04011	0.001	OR = 0.07 $\chi^2 = 10.72$		
							HLA-Cw*0602	0.01	OR = 0.24 $\chi^2 = 6.44$		
							HLA-Cw*0702	0.08	OR = 0.28 $\chi^2 = 2.91$		
Baseado em Famílias	Associação	198 Famílias	Vietnamita	Hanseníase <i>per se</i>	rs4713438 Alelo A (raro)	0.0015	ND	Alter <i>et. al.</i>	2011		
					rs2394885 Alelo C (raro)	0.0063					
					rs9501522 Alelo T (raro)	0.0007					
					rs9461662 Alelo C (raro)	0.0003					

HLA-A	6p21.3	Baseado em Famílias	Associação	Vietnamita	Hanseníase <i>per se</i>	rs16899166	0.0091	ND	Alter et. al.	2011
						Alelo T (raro)				
						rs16899203	0.0047			
						Alelo C (raro)				
						rs2922997	0.0094			
						Alelo C (raro)				
						rs9266455	0.0066			
						Alelo T (raro)				
						rs2507981	0.0008			
						Alelo T (raro)				
						rs9266722	0.0077			
						Alelo G (comum)				
						rs2523454	0.0019			
						Alelo G (comum)				
rs3093993	0.0059									
Alelo G (raro)										
rs4713438	0.0045									
Alelo A (raro)										
rs2394885	0.000088									
Alelo C (raro)										
rs9501522	0.000032									
Alelo T (raro)										
rs9461662	0.000022									
Alelo C (raro)										
rs16899166	0.0012									
Alelo T (raro)										
rs16899203	0.0002									
Alelo C (raro)										
rs2922997	0.0037									
Alelo C (raro)										
rs9266455	0.0073									
Alelo T (raro)										
rs2507981	0.0040									
Alelo T (raro)										

HLA-A	6p21.3	Baseado em Famílias	Associação	Vietnamita	Hanseníase <i>per se</i>	rs9266722	0.0069	ND	Alter et. al.	2011
						Alelo G (comum)				
						rs2523454	0.0095			
						Alelo G (comum)				
						rs3093993	0.0083			
						Alelo G (raro)				
						rs4713438	0.000079			
						Alelo A (raro)				
						rs2394885	0.0000018			
						Alelo C (raro)				
						rs9501522	0.000000092			
						Alelo T (raro)				
						rs9461662	0.000000047			
						Alelo C (raro)				
						rs16899166	0.000032			
Alelo T (raro)										
rs16899203	0.0000028									
Alelo C (raro)										
rs2922997	0.0002									
Alelo C (raro)										
rs9266455	0.0040									
Alelo T (raro)										
rs2507981	0.0020									
Alelo T (raro)										
rs9266722	0.0008									
Alelo G (comum)										
rs2523454	0.0003									
Alelo G (comum)										
rs3093993	0.0002									
Alelo G (raro)										
rs2394885 e rs2922997	0.00000021	OR = 2.32 (1.61 - 3.33)								
CC vs CG = CG vs GG										
rs2394885 e rs2922997	0.0016	OR = 1.42 (1.14 - 1.76)								
CC vs CT = CT vs TT										

HLA-A 6p21.3

Caso- Controle	Associação	364 Casos 371 Controles	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	rs4713438	0.0008	ND	Alter <i>et. al.</i>	2011
					Alelo A (raro)				
					rs2394885	0.000000030			
					Alelo C (raro)				
					rs9501522	0.000000040			
					Alelo T (raro)				
					rs9461662	0.000000050			
					Alelo C (raro)				
					rs16899166	0.00000060			
					Alelo T (raro)				
					rs16899203	0.00000064			
					Alelo C (raro)				
					rs2922997	0.000020			
					Alelo C (raro)				
rs2507981	0.0000080								
Alelo T (raro)									
rs9266722	NS								
Alelo G (comum)									
rs2523454	NS								
Alelo G (comum)									
rs3093993	NS								
Alelo G (raro)									
rs2394885 e rs2922997 CC vs CG = CG vs GG					0.000000069	OR = 2.23 (1.61 - 3.09)			
rs2394885 e rs2922997 CC vs CT = CT vs TT					0.0038	OR = 1.45 (1.15 - 1.83)			
Caso- Controle	Associação	225 Casos 450 Controles	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	HLA-A*11 Casos vs Controles	0.0345	OR = 1.72 (1.05 - 2.81)	Franceschi <i>et. al.</i>	2011
					HLA-B*38 Casos vs Controles	0.0402	OR = 2.44 (1.05 - 5.69)		
					HLA-C*12 Casos vs Controles	0.01	OR = 1.82 (1.17 - 2.82)		

HLA-A	6p21.3	Caso- Controle	Associação	225 Casos 450 Controles	Brasileira	Hanseníase LL	HLA-C*07 TT vs LL	0.0211	OR = 2.06 (1.11 - 3.81)	Franceschi <i>et. al.</i>	2011		
						Proteção para Hanseníase	HLA-C*16 Casos vs Controles	0.0124	OR = 0.47 (0.26 - 0.85)				
						Proteção para Hanseníase LL	HLA-B*35 TT vs LL	0.0156	OR = 0.41 (0.20 - 0.82)				
							HLA-C*04 TT vs LL	0.0464	OR = 0.52 (0.28 - 0.98)				
		Caso- Controle	Associação	202 Casos 478 Controles	Brasileira	Hanseníase <i>Borderline</i>	Haplótipo HLA-A*02-B*07-C*07- DRB1*15-DQB1*06 <i>Borderline</i> vs Controles	0.015	ND	Souza- Santana <i>et. al.</i>	2015		
						Proteção para Hanseníase <i>Borderline</i>	Haplótipo HLA-A*02-B*40-C*03- DRB1*13-DQB1*06 <i>Borderline</i> vs Controles	0.001	ND				
							HLA-B*49 <i>Borderline</i> vs Controles	0.064	OR = 0.15 (0.04 - 0.65)				
							HLA-C*05 <i>Borderline</i> vs Controles	0.032	OR = 0.38 (0.20 - 0.73)				
		HLA-DR	6p21.3	Caso- Controle	Associação	73 Casos 92 Controles	Surinamesa	Hanseníase <i>per se</i>	HLA-DR	0.024	$\chi^2 = 19.15$	Van Eden <i>et. al.</i>	1982
								Hanseníase TT	HLA-DR3 TT vs BT	0.04	ND		
HLA-DR3 TT vs BL + LL	0.0004								ND				
HLA-DR3 TT vs BT + BL + LL	0.0003								ND				
HLA-DR3 TT vs Controles	0.006								ND				
Proteção para Hanseníase BL e LL	HLA-DR3 BL e LL vs Controles							0.027	ND				
Caso- Controle	Associação			124 Casos 160 Controles	Indiana	Hanseníase TT e LL	HLA-DR2	0.003	OR = 1.95 (1.2 - 3.1)	Roy <i>et. al.</i>	1997		

HLA-DR	6p21.3	Caso-Controle	Associação	121 Casos 147 Controles	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	HLA-DR2	0.0231	ND	Visentainer <i>et. al.</i>	1997
						Hanseníase TT	HLA-DR2	0.0132	ND		
C4B	6p21.3	Caso-Controle	Associação	109 Casos 172 Controles	Brasileira	Hanseníase LL	C4B*Q0	< 0.00003	ND	Messias <i>et. al.</i>	1993
HLA-DQA1	6p21.3	Baseado em Famílias	TDT	76 Famílias Multiplex	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	HLA-DQA1	0.00000221	OR = 4.87 $\chi^2 = 22.4$	Shaw <i>et. al.</i>	2001
							HLA-DQA1	0.018	$\chi^2 = 28.69$		
		scan genômico	Ligação	50 Famílias 192 Indivíduos	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	HLA-DQA	0.007	LOD Score = 2.44	Miller <i>et. al.</i>	2004
								Análise Combinada 71 Famílias 365 Indivíduos	0.000058		
		Caso-Controle	Associação	93 Casos 47 Controles	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	HLA-DQA1*02	< 0.05	ND	Rani <i>et. al.</i>	1993
Hanseníase MB	ND							OR = 3.6			
Caso-Controle	Associação	169 Casos 217 Controles	Brasileira	Hanseníase LL	HLA-DQA1*02	0.0103	OR = 2.59 (1.29 - 5.1)	Silva <i>et. al.</i>	2009		
						Proteção para Hanseníase	0.0392			OR = 0.39 (0.16 - 0.95)	
Caso-Controle	Associação	93 Casos 47 Controles	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	HLA-DQA1*03	0.0298	OR = 0.23 (0.03 - 1.80)	Rani <i>et. al.</i>	1993		
						Proteção para Hanseníase TT	< 0.05			ND	
Caso-Controle	Associação	169 Casos 217 Controles	Brasileira	Hanseníase MB	HLA-DQA1*03	< 0.05	OR = 1.4	Silva <i>et. al.</i>	2009		
						Hanseníase LL	< 0.05			ND	
Caso-Controle	Associação	169 Casos 217 Controles	Brasileira	Proteção para Hanseníase LL	HLA-DQA1*03	0.0184	OR = 0.25 (0.07 - 0.87)	Silva <i>et. al.</i>	2009		
						Hanseníase LL	0.0184			OR = 0.25 (0.07 - 0.87)	

HLA-DQA1	6p21.3	Caso-Controle	Associação	169 Casos 217 Controles	Brasileira	Proteção para Hanseníase		0.0314	OR = 0.42 (0.19 - 0.93)	Silva <i>et. al.</i>	2009
						Proteção para Hanseníase <i>Borderline</i>	HLA-DQA1*04	0.0337	OR = 0.15 (0.02 - 1.11)		
						Proteção para Hanseníase LL		0.0165	OR = 0.31 (0.11 - 0.87)		
	Caso-Controle	Associação	169 Casos 217 Controles	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>		0.0424	OR = 1.61 (1.09 - 2.39)	Silva <i>et. al.</i>	2009	
					Hanseníase LL	HLA-DQA1*05	0.022	OR = 2.38 (1.17 - 4.86)			
					Hanseníase TT		0.0046	OR = 3.85 (1.46 - 10.15)			
	Caso-Controle	Associação	Nova Deli 258 Casos 300 Controles	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	rs1071630	8.5E-10	OR = 2.38 (1.80 - 3.15)	Wong <i>et. al.</i>	2010	
			Calcutá 220 Casos 162 Controles				0.000011	OR = 2.17 (1.53 - 3.08)			
			Análise Combinada 478 Casos 462 Controles				4.9E-14	OR = 2.30 (1.85 - 2.86)			
	Baseado em Famílias	Associação	Kumbakonam 246 Famílias (941 Indivíduos)				0.05	OR = 1.24 (1.85 - 2.86)			
HLA-DQB1	6p21.3	Caso-Controle	Associação	93 Casos 47 Controles	Indiana	Proteção para Hanseníase	HLA-DQB1*0503	< 0.05	ND	Rani <i>et. al.</i>	1993
						Hanseníase <i>per se</i>	HLA-DQB1*0601	< 0.00001	ND		
		Baseado em Famílias	TDT	76 Famílias Multiplex	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	HLA-DQB1	0.00000171	OR = 4.97 $\chi^2 = 22.9$	Shaw <i>et. al.</i>	2001
							HLA-DQB1	0.0003	$\chi^2 = 49.17$		
							HLA-DQB1*0501	0.008	ND		
							HLA-DQB1	0.001	$\chi^2 = 44.83$		
							HLA-DQB1*0501	0.024	ND		
							HLA-DQB1*0201	0.008	ND		
		scan genômico	Ligação			Proteção para Hanseníase TT	HLA-DQB1*0201	0.024	ND		

<i>HLA-DQB1</i>	6p21.3	Caso-Controle	Associação	202 Casos 478 Controles	Brasileira	Proteção para Hanseníase BL	<i>HLA-DQB1*02</i> BL vs Controles	0.025	OR = 0.34 (0.15 - 0.75)	Souza-Santana <i>et. al.</i>	2015
		Baseado em Famílias	TDT	76 Famílias Multiplex	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	<i>HLA-DRB1</i>	0.00000025	OR = 5.78 $\chi^2 = 26.6$	Shaw <i>et. al.</i>	2001
						Hanseníase TT	<i>HLA-DRB1</i>	0.003	$\chi^2 = 56.78$		
		scan genômico	Ligação			Proteção para Hanseníase	<i>HLA-DRB1*7</i>	0.036	<b>ND</b>		
		Caso-Controle	Associação	93 Casos 47 Controles	Indiana	Proteção para Hanseníase	<i>HLA-DRB1*0404</i>	< 0.01	<b>ND</b>	Rani <i>et. al.</i>	1993
		Caso-Controle	Associação	578 Casos 691 Controles	Brasileira	Proteção para Hanseníase	<i>HLA-DRB1*04</i>	0.04076	<b>ND</b>	Vanderborght <i>et. al.</i>	2007
				<i>HLA-DRB1*04</i>			0.008	OR = 0.61			
				Euro-Brasileiros <i>HLA-DRB1*04</i>			0.01	OR = 0.51			
<i>HLA-DRB1</i>	6p21.3	Baseado em Famílias	TDT	194 Famílias Simplex	Vietnamita	Proteção para Hanseníase	<i>HLA-DRB1*04</i>	0.03	OR = 0.48 (0.24 - 0.96)	Vanderborght <i>et. al.</i>	2007
		Caso-Controle	Associação	169 Casos 217 Controles	Brasileira	Proteção para Hanseníase LL	<i>HLA-DRB1*04</i>	0.0165 0.009	OR = 0.31 (0.11 - 0.87) OR = 0.20 (0.06 - 0.67)	Silva <i>et. al.</i>	2009
		Caso-Controle	Associação	93 Casos 47 Controles	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	<i>HLA-DRB1*0601</i>	< 0.00001	<b>ND</b>	Rani <i>et. al.</i>	1993
				Hanseníase MB		<b>ND</b>		OR = 1.5			
		Caso-Controle	Associação	93 Casos 47 Controles	Indiana	Proteção para Hanseníase	<i>HLA-DRB1*0701</i>	< 0.05	<b>ND</b>	Rani <i>et. al.</i>	1993
		Caso-Controle	Associação	578 Casos 691 Controles	Brasileira	Proteção para Hanseníase	<i>HLA-DRB1*07</i>	0.04753	<b>ND</b>	Vanderborght <i>et. al.</i>	2007
				<i>HLA-DRB1*07</i>			0.022	OR = 0.66			
				Euro-Brasileiros <i>HLA-DRB1*07</i>			0.01	OR = 0.53			
		Caso-Controle	Associação	202 Casos 478 Controles	Brasileira	Proteção para Hanseníase <i>Borderline</i>	<i>HLA-DRB1*07</i> <i>Borderline</i> vs Controles	0.039	OR = 0.53 (0.30 - 0.80)	Souza-Santana <i>et. al.</i>	2015



HLA-DRB1 6p21.3

Caso-Controle	Associação	71 Casos 81 Controles	Argentina	Proteção para Hanseníase	<i>HLA-DRB1*0808</i>	0.0006	OR = 0.10 (0.02 - 0.44) RR = 0.11 (0.02 - 0.48)	Borrás <i>et. al.</i>	2008
Caso-Controle	Associação	169 Casos 217 Controles	Brasileira	Hanseníase LL	<i>HLA-DRB1*08</i>	0.0037	OR = 12.00 (1.51 - 95.12)	Silva <i>et. al.</i>	2009
Baseado em Famílias	Ligação	230 Famílias Multiplex	Indiana	Proteção para Hanseníase	<i>HLA-DRB1*09</i>	0.004	$\chi^2 = 8.12$	Tosh <i>et. al.</i>	2006
	TDT					0.016	$\chi^2 = 5.79$		
Caso-Controle	Associação	305 Casos 527 Controles	Chinesa	Hanseníase <i>per se</i>	<i>HLA-DRB1*09</i> Início Precoce $\leq$ 16 Anos de Idade <i>HLA-DRB1*09</i>	0.026	<b>ND</b>	Zhang <i>et. al.</i>	2009
						0.039	<b>ND</b>		
Caso-Controle	Associação	169 Casos 217 Controles	Brasileira	Hanseníase <i>Borderline</i>	<i>HLA-DRB1*09</i>	0.0112	OR = 4.74 (1.51 - 14.87)	Silva <i>et. al.</i>	2009
Caso-Controle	Associação	578 Casos 691 Controles	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	<i>HLA-DRB1*10</i> Afro-Brasileiros <i>HLA-DRB1*10</i>	0.02102	<b>ND</b>	Vanderborght <i>et. al.</i>	2007
						0.024	OR = 3.21		
Baseado em Famílias	TDT	194 Famílias Simplex	Vietnamita	Hanseníase <i>per se</i>	<i>HLA-DRB1*10</i>	0.04	OR = 2.03 (1.20 - 4.05)		
Caso-Controle	Associação	71 Casos 81 Controles	Argentina	Proteção para Hanseníase	<i>HLA-DRB1*1103</i>	0.0004	OR = 0.09 (0.02 - 0.41) RR = 0.10 (0.02 - 0.45)	Borrás <i>et. al.</i>	2008
Caso-Controle	Associação	85 Casos 85 Controles	Brasileira	Proteção para Hanseníase	<i>HLA-DRB1*11</i>	<b>0.09</b>	<b>OR = 0.51 (0.23 - 1.12)</b>	Corrêa <i>et. al.</i>	2012
Caso-Controle	Associação	578 Casos 691 Controles	Brasileira	Proteção para Hanseníase	<i>HLA-DRB1*12</i>	0.04399	<b>ND</b>	Vanderborght <i>et. al.</i>	2007
Caso-Controle	Associação	54 Casos 44 Controles	Indiana	Proteção para Hanseníase TT	<i>DR6</i> Positivo <i>HLA-DRB1*1301</i>	0.033	RR = 0.17	Zerva <i>et. al.</i>	1996
Caso-Controle	Associação	93 Casos 47 Controles	Indiana	Proteção para Hanseníase	<i>HLA-DRB1*1401</i>	< 0.05	<b>ND</b>	Rani <i>et. al.</i>	1993
Caso-Controle	Associação	54 Casos 44 Controles	Indiana	Hanseníase TT	<i>DR6</i> Positivo <i>HLA-DRB1*1404</i>	0.033	RR = 6.0	Zerva <i>et. al.</i>	1996
					<i>DR2</i> Negativo <i>HLA-DRB1*1404</i>	0.034	RR = 7.1		

HLA-DRB1	6p21.3	Caso-Controle	Associação	71 Casos 81 Controles	Argentina	Hanseníase <i>per se</i>	HLA-DRB1*1401	0.0011	OR = 16.22 (2.09 - 125.66) RR = 14.83 (1.96 - 111.96)	Borrás <i>et. al.</i>	2008
							HLA-DRB1*1406	0.0011	OR = 16.22 (2.09 - 125.66) RR = 14.83 (1.96 - 111.96)		
		Caso-Controle	Associação	85 Casos 85 Controles	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	HLA-DRB1*14	0.07	OR = 3.11 (0.82 - 11.79)	Corrêa <i>et.al.</i>	2012
						Hanseníase TT		0.032	OR = 4.63 (1.00 - 21.08)		
		Caso-Controle	Associação	93 Casos 47 Controles	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	HLA-DRB1*15	< 0.00001	ND	Rani <i>et. al.</i>	1993
							HLA-DRB1*1501	< 0.00001	ND		
							HLA-DRB1*1502	< 0.05	ND		
							Hanseníase TT	HLA-DRB1*15	ND		
						Hanseníase MB	HLA-DRB1*1501	ND	OR = 3.4		
		Caso-Controle	Associação	54 Casos 44 Controles	Indiana	Hanseníase TT	HLA-DRB1*15	0.0063	RR = 4.7	Zerva <i>et. al.</i>	1996
		Baseado em Famílias	Ligação	230 Famílias Multiplex	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	HLA-DRB1*15	0.012	$\chi^2 = 6.35$	Tosh <i>et. al.</i>	2006
		Caso-Controle	Associação	578 Casos 691 Controles	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	HLA-DRB1*15	0.02288	ND	Vanderbo right <i>et. al.</i>	2007
							HLA-DRB1*15	0.04	OR = 1.41		
							Afro-Brasileiros HLA-DRB1*15	0.0002	OR = 2.72		
Caso-Controle	Associação	305 Casos 527 Controles	Chinesa	Hanseníase <i>per se</i>	HLA-DRB1*15	< 0.001	ND	Zhang <i>et. al.</i>	2009		
					Início Precoce $\leq 16$ Anos de Idade HLA-DRB1*15	< 0.001	ND				
					Início Tardio > 16 Anos de Idade HLA-DRB1*15	< 0.001	ND				

HLA-DRB1	6p21.3	Caso- Controle	Associação	169 Casos 217 Controles	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>		0.01	OR = 2.52 (1.26 - 5.01)	Silva <i>et. al.</i>	2009	
						Hanseníase <i>Borderline</i>	HLA-DRB1*16	0.0175	OR = 3.22 (1.26 - 8.23)			
						Hanseníase LL		0.0405	OR = 2.59 (1.12 - 5.97)			
						Hanseníase <i>Borderline</i>	HLA-DRB1*1601	0.0016	OR = 5.81 (2.05 - 16.46)			
		Caso- Controle	Associação	85 Casos 85 Controles	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>		0.05	OR = 2.41 (0.96 - 6.08)	Corrêa <i>et. al.</i>	2012	
						Hanseníase LL	HLA-DRB1*16	0.01	OR = 4.10 (1.27 - 13.27)			
		Caso- Controle	Associação	202 Casos 478 Controles	Brasileira	Proteção para Hanseníase <i>Borderline</i>	HLA-DRB1*16 / DQB1*05 <i>Borderline vs Controles</i>		0.03	ND	Souza- Santana <i>et. al.</i>	2015
							HLA-DRB1*16 / DQB1*06 <i>Borderline vs Controles</i>		0.029	ND		
		Caso- Controle	Associação	Nova Deli 258 Casos 300 Controles	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	HLA-DRB1 / DQA1 rs9270650	6.4E-10	OR = 2.70 (1.93 - 3.76)	Wong <i>et. al.</i>	2010	
				Calcutá 220 Casos 162 Controles				0.0075	OR = 1.83 (1.28 - 2.59)			
Análise Combinada		478 Casos 462 Controles				3.1E-11	OR = 2.24 (1.76 - 2.86)					
Baseado em Famílias	Associação	Kumbakonam 246 Famílias (941 Indivíduos)				0.03	OR = 1.30 (1.03 - 1.65)					

	Caso-Controle	Associação	124 Casos 160 Controles	Indiana	Hanseníase LL	<i>TNF</i> -308	0.03	OR = 3.0 (1.1. - 6.5)	Roy <i>et. al.</i>	1997							
	Caso-Controle	Associação	300 Casos 92 Controles	Brasileira	Proteção para Hanseníase MB	<i>TNF</i> -308 MB vs Controles	0.005	$\chi^2 = 7.55$	Santos <i>et. al.</i>	2000							
	Baseado em Famílias	TDT	76 Famílias Multiplex	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	<i>TNF</i> -308	0.00001791	OR = 4.00 $\chi^2 = 18.4$	Shaw <i>et. al.</i>	2001							
<i>TNF</i> -308G						0.000012	$\chi^2 = 19.13$										
<i>TNF</i> *1						0.000036	<b>ND</b>										
Hanseníase LL						<i>TNF</i> *1	0.025	<b>ND</b>									
Hanseníase TT						<i>TNF</i> -308G	0.0006	$\chi^2 = 11.89$									
scan genômico	Ligação			Hanseníase TT	<i>TNF</i> *1	0.001	<b>ND</b>										
TNF	6p21.3	Associação	300 Casos 92 Controles	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	<i>TNF</i> -308A	< 0.05	OR = 1.6 (1.0 - 2.6)	Santos <i>et. al.</i>	2002							
						<i>TNF</i> -308AG	< 0.01	OR = 2.4 (1.41 - 4.3)									
						Hanseníase PB	<i>TNF</i> -308A	< 0.05			OR = 1.65 (0.9 - 2.9)						
						Hanseníase MB	<i>TNF</i> -308A	< 0.01			OR = 1.9 (1.1 - 3.3)						
							<i>TNF</i> -308AG	< 0.01			OR = 2.7 (1.5 - 5.1)						
						Proteção para Hanseníase no Sexo Feminino	<i>TNF</i> -308 Sexo Feminino Controle vs Sexo Feminino Caso	0.01			OR = 2.5 (1.12 - 5.46)						
							<i>TNF</i> -308 Sexo Feminino Controle vs Sexo Feminino MB	< 0.01			OR = 4.8 (1.64 - 14.88)						
						scan genômico	Ligação	20 Famílias 59 Irmãos Afetados e 59 Irmãos Saudáveis			Vietnamita	Formas Clínicas da Hanseníase	<i>TNF</i> a	0.00336	<b>ND</b>	Mira <i>et. al.</i>	2003
													<i>TNF</i> b	0.00438			
													Região <i>TNF</i>	0.00126			
	Caso-Controle	Associação	270 Casos 452 Controles	Malauiana	Hanseníase <i>per se</i>	<i>TNF</i> -863	0.09	OR = 4.0 (0.8 - 19.7)	Fitness <i>et. al.</i>	2004							

TNF 6p21.3

Baseado em Famílias	Ligação	230 Famílias Multiplex	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	<i>TNFA*10</i>	0.042	<b>ND</b>	Tosh <i>et. al.</i>	2006	
					Haplótipo <i>TNFA*10-DRB1*15</i>	0.003	<b>ND</b>			
					Proteção para Hanseníase	<i>TNFA-5</i>	0.002			<b>ND</b>
Caso-Controle	Associação	37 Casos 140 Controles	Thai	Hanseníase <i>per se</i>	<i>TNF-308 G/A</i>	0.04	OR = 2.69	Vejbaesya <i>et.al.</i>	2007	
					Hanseníase MB	<i>TNF-308A</i>	0.04			OR = 2.93
						<i>TNF-308 G/A</i>	<b>ND</b>			OR = 3.26
Caso-Controle	Associação	167 Casos 240 Controles	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	<i>TNF-308</i> Genótipo GG	0.009	OR = 2.06 (1.22 - 3.46)	Franceschi <i>et. al.</i>	2009	
					Hanseníase TT	<i>TNF-308</i> - Genótipo GG TT vs Controle	0.05			OR = 3.33 (1.14 - 9.70)
					Proteção para Hanseníase	<i>TNF-308</i> Genótipo GA / AA	0.009			OR = 0.48 (0.29 - 0.82)
						<i>TNF-308A</i>	0.02			OR = 0.55 (0.34 - 0.89)
					Proteção para Hanseníase TT	<i>TNF-308</i> - Genótipo GA / AA TT vs Controle	0.05			OR = 0.30 (0.10 - 0.88)
Caso-Controle	Associação	933 Casos 101 Controles	Nepalesa	Proteção para Hanseníase	<i>TNF_G-308<sup>a</sup></i> Frequência Alélica	0.016	OR = 0.52 (0.29 - 0.95) $\chi^2 = 5.82$	Sapkota <i>et. al.</i>	2010	
						<i>TNF_G-308<sup>a</sup></i> AA vs Aa/aa	0.045			OR = 0.55 (0.29 - 1.07) $\chi^2 = 4.02$
						<i>TNF_G-308A</i>	0.023			OR = 0.46 (0.23 - 0.90)
Caso-Controle	Associação	Rio de Janeiro 778 Casos 661 Controles	Brasileira	Proteção para Hanseníase	<i>TNF-308A</i>	0.02	OR = 0.75	Cardoso <i>et. al.</i>	2011	
		Bauru 368 Casos 375 Controles			<b>NS</b>	<i>TNF-308A</i>	<b>NS</b>			<b>NS</b>

			Rio de Janeiro 65 Famílias (195 Indivíduos)		<b>NS</b>	<i>TNF-308A</i>	<b>NS</b>	<b>NS</b>		
	Baseado em Famílias	TDT	Colônia do Prata 54 Famílias (168 Indivíduos)	Brasileira	Proteção para Hanseníase	<i>TNF-308A</i>	0.04	<b>ND</b>	Cardoso <i>et. al.</i>	2011
				08 Brasileiras		<i>TNF-308A</i> Estudos Publicados	0.0004	OR = 0.72 (0.46 - 1.14) $\chi^2 = 24.39$		
				01 Malauiana		<i>TNF-308<sup>a</sup></i> Estudos Publicados Incluindo o Presente Estudo	0.001	OR = 0.74 (0.55 - 0.99) $\chi^2 = 26.94$		
			11 Populações		Proteção para Hanseníase	<i>TNF-308<sup>a</sup></i> Estudos Brasileiros Publicados	0.05	OR = 0.44 (0.38 - 0.71) $\chi^2 = 6.13$		
				01 Thais		<i>TNF-308<sup>a</sup></i> Estudos Brasileiros Publicados	0.05	OR = 0.44 (0.38 - 0.71) $\chi^2 = 6.13$		
				01 Nepalesa		<i>TNF-308<sup>a</sup></i> Estudos Brasileiros Incluindo o Presente Estudo	0.02	OR = 0.63 (0.45 - 0.87) $\chi^2 = 13.14$	Cardoso <i>et. al.</i>	2011
			04 Populações - 02 Rio de Janeiro - 01 Bauru - 01 Colônia do Prata	Brasileira	Proteção para Hanseníase	<i>TNF-308A</i>	0.005	OR = 0.77 (0.65 - 0.92)		
						<i>TNF-308</i> Genótipo GA	0.002	OR = 2.96 (1.44 - 6.10)		
					Hanseníase <i>per se</i>	<i>TNF-308</i> Alelo A	0.02	OR = 1.94 (1.07 - 3.52)		
	Caso-Controle	Associação	102 Casos 120 Controles	Indiana		<i>TNF-308</i> Genótipo GG	0.01	OR = 0.40 (0.20 - 0.78)	Tarique <i>et. al.</i>	2015
					Proteção para Hanseníase	<i>TNF-308</i> Alelo G	0.02	OR = 0.51 (0.28 - 0.93)		

LTA (TNF-β)	6p21.3	scan genômico	Ligação	76 Famílias Multiplex	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	LTA	0.003	OR = 1.93 χ <sup>2</sup> = 8.9	Shaw <i>et. al.</i>	2001
		Caso-Controle	Associação	270 Casos 452 Controles	Malauiana	Hanseníase <i>per se</i> e MB	5'UTR Microsatélite alelos 105-pb e 101-pb	0.03	OR = 1.6 (1.1 - 2.4)	Fitness <i>et. al.</i>	2004
						Proteção para Hanseníase	5'UTR Microsatélite alelos 105-pb e 101-pb	0.07	OR = 0.4 (0.2 - 1.1)		
		Baseado em Famílias	Associação	194 Famílias Simplex	Vietnamita	Hanseníase <i>per se</i>	rs2071590 LTA-293	0.001	ND	Alcaïs <i>et. al.</i>	2007
							rs3128961	0.007			
							rs937662	0.014			
							rs707928	0.039			
							rs2071590 – rs3131628	0.0023			
							LTA-293T TT / CT vs CC	0.0009	OR = 1.97 (1.30 - 2.99)		
							LTA +80 AA / AC vs CC	0.007	OR = 1.74 (1.16 - 2.60)		
							LTA +368	0.02	OR = 1.63 (1.09 - 2.43)		
							< 16 Anos de Idade LTA +80	0.00004	OR = 5.76 (2.25 - 14.78)		
							> 16 Anos de Idade LTA +80	0.00054	ND		
		Caso-Controle	Associação	364 Casos 370 Controles	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	LTA-294	0.0004	OR = 1.78 (1.29 - 2.45)		
							LTA +80A	0.026	ND		
							LTA +80 AA / AC vs CC	0.01	OR = 1.60 (1.10 - 2.33)		
Idade de Diagnóstico LTA +80 <sup>a</sup> AA / AC vs CC	0.006						OR = 2.95 (1.32 - 6.58)				
16 - 25 Anos de Idade vs> 25 Anos de Idade LTA +80A	0.003						ND				

LTA (TNF-β)	6p21.3	Caso-Controle	Associação	207 Casos 192 Controles	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	16 - 25 Anos de Idade LTA +80 <sup>a</sup> AA / AC vs CC	0.07	OR = 2.76 (0.74 - 10.32)	Alcais <i>et. al.</i> 2007
							Idade Avançada LTA +80A	0.04	ND	
		Baseado em Famílias	Associação	104 Famílias Simplex	Vietnamita	Hanseníase <i>per se</i>	LTA +80 <sup>a</sup> AA / AC vs CC	0.003	OR = 2.34 (1.27 - 4.31)	
		Baseado em Famílias	Associação	298 Famílias Simplex	Vietnamita	Hanseníase <i>per se</i>	LTA +80A < 16 Anos de Idade LTA +80A	0.000024 0.0000004	OR = 2.11 (1.48 - 3.01) OR = 5.63 (2.54 - 12.49)	
MICA	6p21.33	Caso-Controle	Associação	69 Casos 112 Controles	Chinesa	Proteção para Hanseníase	MICA*A5	0.06	RR = 0.62	Wang <i>et. al.</i> 1999
							HLA-B46 / MICA*A5 Casos vs Controles	< 0.03	RR = 0.37	
							MICA*A5	< 0.05	RR = 0.56	
						Proteção para Hanseníase MB	HLA-B46 / MICA*A5 MB vs Controles	< 0.01	RR = 0.22	
			Ligação				MICA Global	0.01	χ <sup>2</sup> = 13.25	Tosh <i>et. al.</i> 2006
							MICA*5A5.1	0.017	ND	
		Baseado em Famílias	Associação	230 Famílias Multiplex	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	MICA Global	0.01	χ <sup>2</sup> = 7.58	
							MICA*5A5.1	0.006	χ <sup>2</sup> = 12.68	
					Haplótipo MICA*5A5.1-DRB1*15	0.008	ND			
					Haplótipo MICA*5A5.1-TNFA*10	0.014	ND			
MICB	6p21.3	Baseado em Famílias	Ligação	230 Famílias Multiplex	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	MICB Global	0.003	χ <sup>2</sup> = 29.5	Tosh <i>et. al.</i> 2006
								MICB*CA16	0.031	
							MICB*CA19	0.021	ND	
						Proteção para Hanseníase	MICB*CA21	0.0007	ND	
					MICB*CA22	0.005	ND			



MICB	6p21.3	Baseado em Famílias	Associação	230 Famílias Multiplex	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	Haplótipo MICB*CA16-DRB1*15	0.002	ND	Tosh <i>et. al.</i>	2006
						Hanseníase <i>per se</i>	Haplótipo MICB*CA16-TNFA*10	0.014	ND		
						Proteção para Hanseníase	MICB*CA21	0.015	$\chi^2 = 5.87$		
TAP1	6p21.3	Caso-Controle	Associação	222 Casos 223 Controles	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	rs1135216 (Asp637Gly) Alelo G	0.0057	OR = 1.68 (1.2 - 2.36)	Shinde <i>et. al.</i>	2013
						Hanseníase <i>per se</i>	rs1135216 (Asp637Gly) Modelo Dominante AG + GG	0.0012	OR = 2.01 (1.34 - 3.03)		
						Hanseníase PB	rs1135216 (Asp637Gly) Alelo G	0.013	OR = 1.92 (1.21 - 3.01)		
						Hanseníase PB	rs1135216 (Asp637Gly) Modelo Dominante AG + GG	0.015	OR = 2.20 (1.25 - 3.90)		
						Hanseníase MB	rs1135216 (Asp637Gly) Alelo G	0.054	OR = 1.56 (1.07 - 2.28)		
						Hanseníase MB	rs1135216 (Asp637Gly) Modelo Dominante AG + GG	0.0112	OR = 1.92 (1.21 - 3.03)		

**Lista de Abreviações:** Adenina (A); Borderline-Borderline (BL); Borderline Tuberculóide (BT); Confidence Interval (CI); Guanina (G); Lepromatosa-Lepromatosa (LL); Multibacilar (MB); Não Disponível (ND); Não Significativo (NS); Odds Ratio (OR); Paucibacilar (PB); Risco Relativo (RR); Timina (T); Tuberculóide-Tuberculóide (TT); Untranslated Region (UTR); versus (vs); Qui-Square ( $\chi^2$ ).

**APÊNDICE III – GENES E VARIANTES GENÉTICAS LOCALIZADAS EM *LOC*/  
NÃO-HLA ASSOCIADOS COM A SUSCETIBILIDADE DO HOSPEDEIRO À  
HANSENÍASE**

Gene Candidato	Cromossomo	Desenho de Estudo	Tipo de Estudo	Amostra Populacional	População	Fenótipo	Variantes	Valor de p	OR (CI – 95%) / RR / $\chi^2$	Autor	Ano
SLC11A1 NRAMP1	2q35	scan genômico	Ligação	20 Famílias Multiplex (168 Familiares)	Vietnamita	Hanseníase <i>per se</i>	Haplótipo	< 0.005	ND	Abel <i>et.al.</i>	1998
							Haplótipo Intragênico	< 0.03	ND		
		Caso-Controle	Associação	273 Casos 201 Controles	Mali/Indiana	Hanseníase MB	3'-UTR (TGTG/TGTG)	0.012	OR = 5.79	Meisner <i>et.al.</i>	2001
		Caso-Controle	Associação	270 Casos 452 Controles	Malauiana	Proteção para Hanseníase	Promoter microsatellite (GT) <sub>n</sub>	0.06	0.7 (0.5 - 1.0)	Fitness <i>et.al.</i>	2004
Caso-Controle	Associação	42 Casos 198 Controles	Indonesiana	Hanseníase PB	INT4 (469 + 14G/C)	0.032	OR = 2.97 (1.05 - 8.37)	Hatta <i>et. al.</i>	2010		
VDR	12q13.11	Caso-Controle	Associação	107 Casos Tuberculóides 166 Controles	Indiana	Hanseníase TT	TT vs Controle	0.005	$\chi^2 = 10.8$	Roy <i>et.al.</i>	1999
							Taq I (tt)	0.001	OR = 3.22 (1.47 - 7.13)		
							TT vs Controle		$\chi^2 = 10.3$		
							LL vs Controle	0.04	$\chi^2 = 6.6$		
							Taq I (TT)	0.04	OR = 1.67 (1.02 - 2.75)		
							LL vs Controle		$\chi^2 = 4.4$		
		231 Casos 166 Controles		Proteção para Hanseníase	Taq I (Tt) Casos vs Controles)	0.008	OR = 0.58 (0.38 - 0.89) $\chi^2 = 6.9$				
		270 Casos 452 Controles	Malauiana	Hanseníase <i>per se</i>	T>C Taq I; T>t	0.004	OR = 4.3 (1.6 - 11.4)	Fitness <i>et.al.</i>	2004		
		Caso-Controle	Associação	222 Casos 182 Controles	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	Intron 8 C>T	0.08	OR = 2.1 (0.9 - 5.0)		
							Fok I (rs2228570) Genótipo ff	0.08	OR = 3.33 (1.21 - 9.13)		
Fok I (rs2228570) FF vs Ff + ff	0.04						OR = 1.02 (0.69 - 1.51)				
Fok I (rs2228570) FF vs Ff + ff	0.03						OR = 1.57 (0.93 - 2.64)	Neela <i>et. al.</i>	2015		
Fok I (rs2228570) ff vs Ff + FF	0.05						OR = 1.98 (0.77 - 5.07)				
Apa I (rs7975232) Genótipo Aa	0.001	OR = 1.71 (1.12 - 2.61)									

VDR	12q13.11	Caso-Controle	Associação	222 Casos 182 Controles	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	Apa I (rs7975232) Genótipo Aa	0.0008	OR = 2.03 (1.24 - 3.32)	Neela <i>et. al.</i>	2015
							Apa I (rs7975232) Genótipo aa	0.001	OR = 2.92 (1.51 - 5.63)		
							Apa I (rs7975232) Genótipo aa	0.0005	OR = 3.39 (1.63 - 7.06)		
							Apa I (rs7975232) AA vs Aa + aa	0.008	OR = 1.93 (1.29 - 2.88)		
							Apa I (rs7975232) AA vs Aa + aa	0.01	OR = 2.27 (1.42 - 3.62)		
							Apa I (rs7975232) aa vs Aa + AA	0.07	OR = 2.32 (1.18 - 4.59)		
							Apa I (AA)	0.001	OR = 1.71 (1.12 - 2.61)		
							Apa I (Aa)	0.001	OR = 2.92 (1.51 - 5.63)		
							Haplótipo T-F-a	0.001	OR = 1.85		
							Haplótipo T-f-a	0.02	OR = 2.06		
Hanseníase PB	Fok I (ff)	0.05	OR = 1.38 (0.80 - 2.37)								
	Haplótipo T-f-a	0.01	OR = 2.57								
	Hanseníase MB	Haplótipo T-F-a	0.0002	OR = 2.21							
Proteção para Hanseníase	Fok I (rs2228570) Genótipo Ff	0.09	OR = 0.67 (0.41 - 1.08)								
TLR2	4q32	Caso-Controle	Associação	86 Casos 45 Controles	Coreana	Hanseníase LL	Substituição C > T no nucleotídeo 2029	ND	ND	Kang <i>et. al.</i>	2001
		Caso-Controle	Associação	441 Casos 197 Controles	Etiopiana	Hanseníase LL	5' Microssatélite (282-bp Modelo Alélico)	0.07	OR = 1.64 (0.96 - 2.81)	Bochud <i>et. al.</i>	2008
						Proteção para Hanseníase <i>per se</i>	5' Microssatélite (290-bp Modelo Aditivo)	0.02	OR = 0.62 (0.41 - 0.93)		
Proteção para Hanseníase LL	5' Microssatélite (288-bp Modelo Dominante)	0.02	OR = 0.49 (0.27 - 0.90)								

TLR2	4q32	Caso-Controle	Associação	88 Casos 102 Contatos 96 Controles	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	Intron 2 Microsatelite GT 24 Repetições Casos vs Contatos	0.04	OR = 8.21 (0.98 - 68.13)	Suryadevara <i>et. al.</i>	2013
							Intron 2 Microsatelite GT Alelo L Casos vs Contatos	0.03	OR = 1.71 (1.07 - 2.75)		
							Intron 2 Microsatelite GT Genótipo LL Casos vs Contatos	0.04	OR = 1.92 (1.05 - 3.52)		
							Intron 2 Microsatelite GT 13 Repetições Casos vs Contatos	0.01	OR = 0.41 (0.21 - 0.82)		
							Intron 2 Microsatelite GT 13 Repetições Casos vs Controles	0.05	OR = 0.48 (0.24 - 0.97)		
						Proteção para Hanseníase	Intron 2 Microsatelite GT Alelo S Casos vs Contatos	0.01	OR = 0.53 (0.33 - 0.87)		
LAMA2	6q22-q23	Caso-Controle	Associação	53 Casos 58 Controles	Indonesiana	Hanseníase TT	T7809C	< 0.005	OR = 6.73 $\chi^2 = 8.73$	Wibawa <i>et. al.</i>	2002
IL10	1q31	Caso-Controle	Associação	202 Casos 62 Controles	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	Genótipo -819TT Pacientes vs Controles	0.04	OR = 2.64 (0.93 - 8.04) $\chi^2 = 4.02$	Santos <i>et. al.</i>	2002
						Hanseníase PB	Alelo -819T PB vs MB	< 0.01	OR = 2.28 (1.1 - 4.5) $\chi^2 = 6.66$		
							Alelo -819T PB vs Controle	< 0.05	ND		
		Caso-Controle	Associação	300 Casos 100 Controles	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	Haplótipos -3575T / -2849A / - 2763C	0.027	OR = 2.37 (1.04 - 5.39)	Moraes <i>et. al.</i>	2004
					Haplótipos -3575T / -2849A / - 2763C / -1082G / - 819T	0.035	ND				

IL10 1q31

Caso- Controle	Associação	300 Casos 100 Controles	Brasileira	Proteção para Hanseníase	Haplótipos -3575A / -2849G / - 2763C	0.005	OR = 0.35 (0.13 - 0.91)	Moraes et. al.	2004
					Controles vs Casos				
					Haplótipos -3575A / -2849G / - 2763C / -1082G / - 819C	0.024	<b>ND</b>		
				Proteção para PB e MB	Haplótipos -3575A / -2849G / - 2763C	0.006	OR = 0.32 (0.12 - 0.83)		
				Controle vs PB vs MB					
Caso- Controle	Associação	270 Casos 452 Controles	Malauiana	Hanseníase <i>per se</i>	<i>Promoter</i> -592C>A	0.06	OR = 1.7 (1.0 - 3.3)	Fitness et. al.	2004
Caso- Controle	Associação	282 Casos 266 Controles	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	C-819T	< 0.001	OR = 2.50 (1.49 - 4.00)	Malhotra et. al.	2005
					C-592A	< 0.001	OR = 2.43 (1.47 - 4.00)		
					IL-10-1082 / -819 / - 592	0.001	OR = 2.86 (1.58 - 5.17)		
				Genótipos ACC / ACC					
Caso- Controle	Associação	282 Casos 266 Controles	Indiana	Hanseníase PB	C-819T PB vs Controle	0.005	OR = 2.32 (1.29 - 4.16)	Malhotra et. al.	2005
					C-592 <sup>a</sup> PB vs Controle	0.005	OR = 2.32 (1.29 - 4.16)		
					IL-10-1082 / -819 / - 592	0.02	OR = 2.29 (1.13 - 4.63)		
				Genótipos ACC / ACC					
				C-819T MB vs Controle	0.001	OR = 2.63 (1.51 - 4.76)			
				C-592 <sup>a</sup> MB vs Controle	0.001	OR = 2.56 (1.44 - 4.54)			
			Hanseníase MB	Haplótipos -3575T / -2849G / - 2763C / -1082A / - 819T / -592A	0.0002	<b>ND</b>			
				IL-10-1082 / -819 / - 592	0.002	OR = 3.88 (1.66 - 9.05)			
				Genótipos ACC / ACC					

IL10	1q31	Caso- Controle	Associação	282 Casos 266 Controles	Indiana	Haplótipos -3575T / -2849G / - 2763C / -1082A / - 819C / -592C	0.01	OR = 0.58 (0.37 - 0.89)	Malhotra <i>et. al.</i>	2005		
						Controles vs Casos						
						IL-10 -1082 / -819 / - 592	0.03	OR = 0.55 (0.31 - 0.95)				
						Genótipos ATA / ATA						
								IL-10 -1082 / -819 / - 592	0.04	OR = 0.51 (0.26 - 0.97)		
								Genótipos ATA / ATA				
								Haplótipos -3575T / -2849G / - 2763C / -1082A / - 819C / -592C	0.004	<b>ND</b>		
								Controles vs PB vs MB				
								Genótipo -819TT	0.05	OR = 1.6		
								-819TT/CT Carriers	0.026	OR = 1.44		
						Haplótipos -3575T / -2849G / - 2763C / -819T	0.03	OR = 1.35 (1.03 - 1.78)				
						Haplótipo -1082G/A	0.002	<b>ND</b>				
						Alelo -819T	0.0003	OR = 1.29 (1.12 - 1.49)				
						-819T Carriers	0.023	OR = 1.28 (1.03 - 1.59)				
						Genótipo -819TT	0.0001	OR = 1.66 (1.28 - 2.15)				
						Alelo -819T	0.007	OR = 1.30 (1.07 - 1.57)				
						Genótipo -819TT	0.0001	OR = 1.80 (1.33 - 2.44)				
						Haplótipos -1082G / -819C / - 592C	0.02	<b>ND</b>				

IL10	1q31	Caso- Controle	Associação	734 Casos 1294 Controles	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	rs1554286 TT/CT + CC	< 0.001	OR = 1.66 (1.30 - 2.14)	Aggarwal <i>et. al.</i>	2011
							rs1554286 TT/CT + CC	< 0.001	OR = 1.98 (1.13 - 3.50)		
							rs1554286 TT/CT + CC	< 0.001	OR = 1.55 (1.24 - 1.95)		
							rs1800872 -592C/A CC/CA + AA	0.006	OR = 0.76 (0.62 - 0.92)		
							rs1800872 -592C/A CC/CA + AA	0.012	OR = 0.78 (0.65 - 0.95)		
							rs1800871 -819C/T CC/CT + TT	0.005	OR = 0.75 (0.62 - 0.92)		
		rs1800871 -819C/T CC/CT + TT	0.014	OR = 0.79 (0.66 - 0.96)							
			Genótipo -819CC/CT	0.001	OR = 4.34 (1.73 - 9.45)						
			Alelo -592C	0.07	OR = 1.60 (0.9 - 2.86)						
			Genótipo -592CC/CA	0.001	OR = 4.34 (1.73 - 9.45)						
Caso- Controle	Associação	100 Casos 100 Controles	Colombiana	Hanseníase <i>per se</i>	Haplótipos -1082-819-592 / - 1082-819-592 ACC / ACC Controles vs Casos	0.04	OR = 1.90 (0.96 - 3.75)	Cordona <i>et. al.</i>	2012		
					Haplótipos -1082-819-592 / - 1082-819-592 ACC / ATA Controles vs Casos	0.04	1.94 (0.97 - 3.88)				



IL10 1q31

Caso- Controle	Associação	100 Casos 100 Controles	Colombiana	Proteção para Hanseníase	Genótipo -819TT	0.0005	OR = 0.25 (0.11 - 0.58)	Cordona <i>et. al.</i>	2012
					Alelo -592A	0.07	OR = 0.62 (0.35 - 1.11)		
					Genótipo -592AA	0.0005	OR = 0.25 (0.11 - 0.58)		
					Haplótipos -1082-819-592 / - 1082-819-592 ACC / ACC Controles vs Casos	0.0005	OR = 0.25 (0.11 - 0.58)		
Caso- Controle	Associação	138 Casos 162 Controles	Brasileira	Proteção para Hanseníase	Genótipo ACC / ACC	0.021	OR = 0.29 (0.08 - 0.82)	Garcia <i>et. al.</i>	2013
					Genótipo ACC / GCC	0.003	OR = 0.22 (0.04 - 0.50)		
Caso- Controle	Associação	193 Casos 189 Controles	Chinesa	Hanseníase <i>per se</i>	Alelo -2763C Pacientes vs Controles	0.0452	ND	Chen <i>et. al.</i>	2013
					rs1800896 -1082AA Casos vs Controles	0.0420	OR = 1.76 (1.02 - 3.03)		
					rs6693899 -2763CC Casos vs Controles	0.0071	OR = 3.33 (1.39 - 7.99)		
Caso- Controle	Associação	193 Casos 189 Controles	Chinesa	Hanseníase <i>per se</i>	Haplótipos -3575A / -2849G / - 2763A / -1082G / - 819C / -592C Casos vs Controles	0.0351	OR = 5.57 (1.13 - 27.52)	Chen <i>et. al.</i>	2013
					Alelo -1082 <sup>a</sup> Pacientes vs Controles	0.0074	ND		
					rs1800890 TA + AA PB vs Controles	0.0212	OR = 2.51 (1.15 - 5.47)		
					rs6703630 GA PB vs Controles	0.0345	OR = 6.41 (1.15 - 35.9)		
					rs1800896 -1082AA PB vs Controles	0.0115	OR = 2.46 (1.22 - 4.96)		

IL10	1q31	Caso- Controle	Associação	193 Casos 189 Controles	Chinesa	Hanseníase PB	rs6693899 -2763CC PB vs Controles	0.0007	OR = 5.58 (2.06 - 15.12)	Chen <i>et. al.</i>	2013							
							Haplótipos -3575A / -2849G / - 2763A / -1082G / - 819C / -592C PB vs Controles	0.0241	OR = 10.5 (1.36 - 81.05)									
							-819C	0.0004	OR = 2.02 (1.37 - 2.99)									
							-819CC	0.0002	OR = 5.63 (2.08 - 15.25)									
		Caso- Controle	Associação	102 Casos 120 Controles	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	-1082GA	0.02	OR = 1.95 (1.07 - 3.57)	Tarique <i>et. al.</i>	2015							
							-1082A	0.002	OR = 1.85 (1.23 - 2.78)									
							-819T	0.0004	OR = 0.49 (0.33 - 0.72)									
						Proteção para Hanseníase	-819TT	0.01	OR = 0.50 (0.28 - 0.87)									
							-1082GG	0.0001	OR = 0.21 (0.09 - 0.48)									
							-1082G	0.002	OR = 0.53 (0.35 - 0.80)									
IFNG	12q14	Caso- Controle	Associação	10 Casos 98 Controles	Brasileira	Hanseníase TT	Microssatelite do Intron 1	0.013	ND	Reynard <i>et. al.</i>	2003							
							rs2430561 Haplótipo +874 T>A	0.04	OR = 0.72									
							rs2069727C carriers	0.03	OR = 0.69									
							Afro-Descendentes rs2430561 Haplótipo +874 T	0.004	OR = 0.40									
							Afro-Descendentes rs2069727 (Alelo C)	0.006	OR = 0.37									
							Afro-Descendentes rs2069727 (Alelo T)	0.03	OR = 0.52									
							Afro-Descendentes Haplótipo +874 T>A Genótipo TT	0.01	OR = 0.25									
							Afro-Descendentes Haplótipo +874 T>A Alelo T	0.02	OR = 0.44									
							Caso- Controle	Associação	375 Casos 380 Controles			Brasileira	Proteção para Hanseníase	Afro-Descendentes rs2069727 (Alelo C)	0.006	OR = 0.37	Cardoso <i>et. al.</i>	2010
														Afro-Descendentes rs2069727 (Alelo T)	0.03	OR = 0.52		
Afro-Descendentes Haplótipo +874 T>A Genótipo TT	0.01	OR = 0.25																
Afro-Descendentes Haplótipo +874 T>A Alelo T	0.02	OR = 0.44																

IFNG	12q14	Caso- Controle	Associação	Brasileira	Proteção para Hanseníase	São Paulo 375 Casos 380 Controles	Afro-Descendentes Haplótipo +874 T>A T carriers	0.004	OR = 0.40	Cardoso <i>et. al.</i>	2010
						rs2430561 Haplótipo +874 T>A	0.03	OR = 0.74			
						Haplótipo +874 T>A Genótipo TT	0.01	OR = 0.59			
						Haplótipo +874 T>A Genótipo TT	0.07	OR = 0.68			
						Haplótipo +874 T>A Alelo T	0.03	OR = 0.75			
						Rio de Janeiro 670 Casos 700 Controles	Haplótipo +874 T>A T carriers	0.007	OR = 0.71		
						Haplótipo +874 T>A T carriers	0.03	OR = 0.74			
						Afro-Descendentes Haplótipo +874 T>A Genótipo TT	0.02	OR = 0.48			
						Afro-Descendentes Haplótipo +874 T>A Alelo T	0.05	OR = 0.65			
						Afro-Descendentes Haplótipo +874 T>A T carriers	0.01	OR = 0.59			
						São Paulo + Rio de Janeiro 1045 Casos 1080 Controles	Haplótipo +874 T>A Genótipo TT	0.01	OR = 0.69		
						Haplótipo +874 T>A Genótipo TT	0.01	OR = 0.72			
						Haplótipo +874 T>A Genótipo TT	0.03	OR = 0.81			
						Haplótipo +874 T>A Genótipo TT	0.05	OR = 0.82			

IFNG	12q14	Caso-Controle	Associação	São Paulo + Rio de Janeiro 1045 Casos 1080 Controles	Brasileira	Proteção para Hanseníase	Haplótipo +874 T>A Genótipo TT	0.0004	OR = 0.75	Cardoso <i>et. al.</i>	2010	
							Haplótipo +874 T>A Genótipo TT	0.005	OR = 0.75			
							Afro-Descendentes Haplótipo +874 T>A Genótipo TT	0.0003	OR = 0.40			
							Afro-Descendentes Haplótipo +874 T>A Alelo T	0.0041	OR = 0.58			
							Afro-Descendentes Haplótipo +874 T>A T carriers	0.0002	OR = 0.53			
			Caso-Controle	Associação	527 Casos 583 Controles	Chinesa	Hanseníase <i>per se</i>	rs2069718	0.007	ND	Wang <i>et. al.</i>	2012
							rs2069718 Haplótipo A-CA11	0.002	OR = 2.03 (1.28 - 3.22)			
							Hanseníase PB	rs3138557 Alelo CA17	0.040	OR = 2.23 (1.03 - 4.83)	Wang <i>et. al.</i>	2012
							rs2069718 Haplótipo A-CA11	0.030	OR = 1.90 (1.08 - 3.32)			
							rs3138557 Alelo CA10	< 0.001	OR = 3.89 (1.46 - 10.34)			
		Caso-Controle	Associação	527 Casos 583 Controles	Chinesa	Hanseníase MB	rs3138557 Alelo CA13	0.026	OR = 1.43 (0.89 - 2.28)			
						rs3138557 Alelo CA15	0.007	OR = 1.36 (0.71 - 2.63)				
						rs2069718	< 0.001	ND				
						rs2069718 Haplótipo A-CA11	0.006	OR = 2.15 (1.27 - 3.63)				
		Meta-Análise		05 Populações 1573 Casos 1914 Controles	04 Brasileiras 01 Chinesa	Proteção para Hanseníase	IFNG +874T	0.011	OR = 0.83 (0.72 - 0.96)	Silva <i>et. al.</i>	2014	

PARK2 / PACRG	6q25.2-q27	Scan genômico	Ligação	197 Famílias Simplex 587 Casos 388 Controles	Vietnamita Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	PARK2_e01 (- 2599) rs9356058 rs1040079	0.00002 (global)	OR = 2.21 (1.61 - 3.01)	Mira <i>et. al.</i>	2004
		Caso-Controle	Associação	286 Casos 350 Controles	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	PARK2_e01 (- 2599) rs9356058 - Alelo T 28kb_target_2_1 (D) - Alelo T	0.03 0.03	<b>ND</b>	Malhotra <i>et. al.</i>	2005
		Caso-Controle	Associação	88 Casos Ilha de Mljet 93 Controles Ilha de Rab 160 Controles Região Split	Croata	Hanseníase <i>per se</i>	Mljet – Rab rs9356058 e rs1040079 - Haplótipo CA	0.0013	$\chi^2 = 10.364$	Bakija-Konsuo <i>et. al.</i>	2011
							Mljet – Rab rs9356058 e rs1040079 - Haplótipo TG	0.00075	$\chi^2 = 15.679$		
							Mljet – Split rs9356058 e rs1040079 - Haplótipo CA	0.0017	$\chi^2 = 9.867$		
							Mljet – Split rs9356058 e rs1040079 - Haplótipo TG	0.0218	$\chi^2 = 5.263$		
							Rab – Split rs9356058 e rs1040079 - Haplótipo CA	0.028	$\chi^2 = 4.83$		
		Baseado em Famílias	Associação	198 Famílias Simplex	Vietnamita	Hanseníase <i>per se</i>	rs1333955 CC / AC vs AA	0.008	OR = 2.84 (1.24 - 6.47)	Alter <i>et. al.</i>	2012
							rs7744433 AA / AG vs GG	0.011	OR = 1.89 (1.15 - 3.12)		
							rs2023004 GG / AG vs AA	0.012	OR = 1.96 (1.15 - 3.34)		
rs6936895 CC vs GG = GG vs GG	0.02						OR = 1.89 (1.10 - 3.22)				
rs1333955 (Alelo C)	0.004										
rs10806768 (Alelo A)	0.012										
rs6915128 (Alelo A)	0.009						<b>ND</b>				
rs2155510	<b>0.09</b>										
rs9356050	<b>0.059</b>										

PARK2 / PACRG	6q25.2- q27	Baseado em Famílias	Associação	198 Famílias Simplex	Vietnamita	Hanseníase <i>per se</i>	rs2023004 (Alelo G)	0.025	ND	Alter <i>et. al.</i> 2012
				89 Famílias Simplex			rs1040079	0.0071		
							< 16 Anos de Idade rs1040079	0.00044		
							< 16 Anos de Idade rs7451965	0.0034		
							< 25 Anos de Idade rs2023004	0.003		
							Caso- Controle	Associação		
		rs10806768 (Alelo A)	0.0438							
		rs6915128 (Alelo A)	0.0455							
		rs2849545 (Alelo G)	0.0406							
		rs13219524 (Alelo A)	0.0144							
		rs9347669 (Alelo G)	0.009							
		rs2846556 (Alelo C)	0.0284							
		rs9458610 (Alelo A)	0.0126							
		rs9365469 (Alelo T)	0.0466							
		rs9456798 (Alelo T)	0.0466							
		rs9456796 (Alelo C)	0.0414							
		Caso- Controle	Associação	364 Casos 370 Controles	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	rs2155510 (Alelo A)	0.0414		
							rs9458609 (Alelo G)	0.0282		
rs9356050 (Alelo G)	0.046									
rs4709640 (Alelo C)	0.0259									
rs10945846 (Alelo G)	0.0321									
rs9295193 (Alelo A)	0.0304									
rs4636000 (Alelo T)	0.0433									
rs9365460 (Alelo C)	0.0141									
rs9356038 (Alelo G)	0.0139									

						rs7755248 (Alelo T)	0.0168			
						rs2803073 (Alelo G)	0.0491		ND	
						rs2023004 (Alelo A)	0.0288			
						rs768150 (Alelo A)	0.0051			
			364 Casos 370 Controles			rs1333955 CC / AC vs AA	0.005	OR = 1.89 (1.22 - 2.84)		
		Caso- Controle	Associação	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	rs9356058 TT / CT vs CC	0.009	OR = 3.90 (1.40 - 10.88)	Alter <i>et. al.</i>	2012
						rs2023004 AA / AG vs GG	0.013	OR = 1.82 (1.13 - 2.92)		
						rs9356058	0.042			
						< 16 Anos de Idade rs9356058	0.087		ND	
PARK2 / PACRG	6q25.2- q27		110 Casos 370 Controles		Proteção para Hanseníase	< 25 Anos de Idade rs9365460 TT / CT vs CC	0.0037	OR = 0.46 (0.27 - 0.77)		
						rs10945859	0.00053	OR = 1.32 (1.12 - 1.54)		
						rs9347683 (-258)	0.00077	OR = 1.31 (1.12 - 1.53)		
						rs9347684	0.0014	OR = 1.29 (1.10 - 1.51)		
						rs9346929	0.00064	OR = 1.31 (1.12 - 1.54)		
						rs4709648	0.012	OR = 1.23 (1.04 - 1.44)		
		Caso- Controle	Associação	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	rs12215676	0.0022	OR = 1.28 (1.09 - 1.51)	Chopra <i>et. al.</i>	2013
			1013 Casos 1672 Controles			rs10806765	0.00053	OR = 1.32 (1.12 - 1.55)		
						rs6936373	0.0043	OR = 1.26 (1.07 - 1.48)		
						rs1333957	0.00042	OR = 1.32 (1.13 - 1.55)		
						rs9365492	0.000034	OR = 1.39 (1.19 - 1.63)		
						rs9355403	0.00062	OR = 1.31 (1.12 - 1.54)		
CR1	1q32	Caso- Controle	Associação	Malauiana	Proteção para Hanseníase	K190E	0.02	OR = 0.3 (0.1 - 0.8)	Fitness <i>et. al.</i>	2004

		Caso-Controle	Associação	270 Casos 452 Controles	Malauiana	Proteção para Hanseníase	Exon 4 896A>G D299G	0.08	0.5 (0.2 - 1.1)	Fitness <i>et. al.</i>	2004	
TLR4	9q33.1	Caso-Controle	Associação	441 Casos 197 Controles	Etiopiana	Proteção para Hanseníase	896GG	< 0.001	OR = 0.34 (0.20 - 0.57)	Bochud <i>et. al.</i>	2009	
							1196CC	< 0.001	OR = 0.16 (0.06 - 0.40)			
							1530GG	0.05	OR = 0.38 (0.14 - 1.01)			
							Alelos 896A / 1196C / 1530T Haplótipos G / T / G / A	< 0.001	OR = 0.12 (0.05 - 0.34)			
							Alelos 896A / 1196C / 1530T Haplótipos G / C / T / A	0.008	OR = 0.23 (0.08 - 0.69)			
IL12RB2	1p31.3- p31.2	Caso-Controle	Associação	176 Casos 68 Controles	Japonesa	Hanseníase TT	Haplótipos -1035A / -1023A / -650G / -464A	0.0002	ND	Ohyama <i>et. al.</i>	2005	
							- 1035 A > G	< 0.001	OR = 3.97 RR = 3.24			
							- 1023 A > G	< 0.01	OR = 2.95 RR = 2.48			
							- 650 delG	< 0.001	OR = 3.74 RR = 2.95			
							- 464 A > G	< 0.01	OR = 3.64 RR = 3.03			
MBL2	10q21	Caso-Controle	Associação	191 Casos 110 Controles	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	Alta Expressão de MBL Casos Sexo Masculino vs Casos do Sexo Feminino	0.03	ND	Dornelles <i>et. al.</i>	2006	
							Hanseníase LL	Alta Expressão de MBL LL vs Controle	0.03			ND
							Proteção para Hanseníase LL	Menor Expressão de MBL LL vs TT	0.02			ND
								Menor Expressão de MBL LL vs Controles	0.03			ND



MBL2	10q21	Caso- Controle	Associação	264 Casos 214 Controles	Brasileira	Haplótipo <i>MBL2*LYPA</i>	0.003	OR = 2.25 (1.31 - 3.88)	Messias- Reason <i>et. al.</i>	2007	
						Hanseníase <i>per se</i>	Haplótipo <i>MBL2*LYPA</i>	< 0.005			OR = 1.94 (1.22 - 3.08)
							<i>MBL2*LYPA</i> <i>LYPA / LYPB</i> Casos vs Controle	0.009			OR = 5.49 (1.23 - 24.6)
							Hanseníase TT	<i>MBL2*LYPA</i> <i>LYPB / LYQC</i> TT vs LL			0.020
						<i>MBL2*LYPA</i> <i>LYPB / LYQC</i> TT vs Controle		0.02			OR = 9.64 (1.55 - 59.8)
						Hanseníase TT	<i>MBL2*LYPA</i> <i>HYPB / HYPD</i> TT vs Controle	0.02			OR = 5.23 (1.33 - 20.49)
							<i>MBL2*LYPA</i> <i>HYPB / HYPD</i> TT vs LL	0.01			OR = 9.25 (1.62 - 52.7)
						Hanseníase <i>Borderline</i>	Haplótipo <i>MBL2*LYPA</i>	0.008			OR = 2.98 (1.29 - 6.87)
							<i>MBL2*LYPA</i> <i>LYPA / LYPB</i> <i>Borderline</i> vs Controle	0.02			OR = 9.35 (1.5 - 58.0)
						Hanseníase LL	Haplótipo <i>MBL2*LYPA</i>	0.008			OR = 2.22 (1.21 - 4.05)
							Alta Expressão de MBL LL vs TT	0.05			OR = 2.08 (0.98 - 4.4)
							<i>MBL2*LYPA</i> <i>LYPA / LYPB</i> LL vs Controle	0.003			OR = 7.57 (1.63 - 35.08)
Proteção para Hanseníase	Menor Expressão de MBL Pacientes vs Controles	0.012	ND								
	Menor Expressão de MBL Formas Clínicas	0.008	ND								

MBL2	10q21	Caso-Controle	Associação	264 Casos 214 Controles	Brasileira	Proteção para Hanseníase <i>Borderline</i>	Menor Expressão de MBL	0.007	OR = 0.18 (0.04 - 0.69)	Messias-Reason <i>et. al.</i>	2007
						Proteção para Hanseníase LL	Haplótipo <i>MBL2*LYPA</i>	0.020	OR = 0.56 (0.33 - 0.93)		
							Haplótipo <i>MBL2*HYPD</i>	0.030	OR = 0.35 (0.13 - 0.95)		
							Menor Expressão de MBL	0.004	OR = 0.31 (0.13 - 0.71)		
							<i>MBL2*LYPA</i> <i>LXPA / LXPA</i> LL vs Controle	0.02	OR = 0.23 (0.05 - 1.03)		
						Hanseníase LL	<i>MBL_C154T</i>	0.062	OR = 1.75 (0.95 - 3.41)		
		Caso-Controle	Associação	933 Casos 101 Controles	Nepalesa	Proteção para Hanseníase LL	<i>MBL_G161A</i> Frequência Genotípica	0.030	$\chi^2 = 6.99$	Sapkota <i>et. al.</i>	2010
							<i>MBL_G161A</i> AA/Aa vs aa	0.010	OR = 0.33 (0.12 - 0.85) $\chi^2 = 6.73$		
							<i>MBL_G161A</i>	0.029	OR = 0.33 (0.12 - 0.98)		
						Hanseníase <i>per se</i>	<i>MBL2 Global</i>	0.025	<b>ND</b>		
							rs11003125 Alelo C	0.007	OR = 1.40 (1.09 - 1.78)		
						Hanseníase PB	<i>MBL2</i>	0.012	<b>ND</b>		
		Caso-Controle	Associação	527 Casos 583 Controles	Chinesa	Hanseníase PB	rs7100749 Genótipo GC	0.038	OR = 1.41 (1.02 - 1.96)	Zhang <i>et. al.</i>	2013
							<i>MBL2</i> Haplótipo CCC (LXP)	0.004	OR = 1.48 (1.13 - 1.93)		
<i>MBL2 Global</i>	0.054						<b>ND</b>				
Hanseníase MB	rs11003125 Alelo C					0.010	OR = 1.45 (1.09 - 1.94)				
	rs7100749 Genótipo AA					0.044	OR = 9.09 (1.05 - 76.92)				
	<i>MBL2</i> Haplótipo CGC (LYP)					0.011	OR = 1.45 (1.09 - 1.93)				

MBL2	10q21	Caso-Controle	Associação	527 Casos 583 Controles	Chinesa	Proteção para Hanseníase PB	rs7100749 Genótipo GA	0.004	OR = 0.45 (0.26 - 0.78)	Zhang <i>et al.</i>	2013
							MBL2 Haplótipo CGC (LYP)	0.039	OR = 0.76 (0.59 - 0.98)		
							rs11003125 Genótipo GC	0.031	OR = 0.68 (0.48 - 0.96)		
						Proteção para Hanseníase MB	rs7100749 Alelo A	0.047	OR = 0.62 (0.39 - 0.99)		
							MBL2 Haplótipo CCC (LXP)	0.000	OR = 0.51 (0.36 - 0.71)		
	Caso-Controle	Associação	80 Casos 89 Controles	Indiana	Proteção para Hanseníase	3'UTR <i>TaqI</i>	0.002	OR = 0.13 (0.03 - 0.58)	Morahan <i>et al.</i>	2007	
	Caso-Controle	Associação	44 Casos 51 Controles	Mexicana	Hanseníase LL	3'UTR 1188 A / C LL vs Controles	< 0.05	ND	Alvarado-Navarro <i>et al.</i>	2008	
					<i>IL-12 p40</i> mRNA LL vs Controles	< 0.05	ND				
		Caso-Controle	Associação	4971 Casos 5503 Controles	Chinesa	Proteção para Hanseníase	rs6871626	3.95E-18	OR = 0.75 (0.71 - 0.81)	Liu <i>et al.</i>	2012
IL12B	5q31.1- q33.1	Caso-Controle	Associação	843 Casos 1502 Controles	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	rs2853694 AA vs AC + CC	0.00026	OR = 1.42 (1.17 - 1.70)	Ali <i>et al.</i>	2013
							rs3181216 TT + TA vs AA	0.013	OR = 1.46 (1.08 - 1.98)		
							Estrutura Haplótipica rs2853694 (A) rs2853697 (C) rs3181216 (T) rs3181225 (T)	0.0020	OR = 1.21 (1.0 - 1.47)		
						Hanseníase MB	rs2853694 AA vs AC + CC	0.0013	OR = 1.47 (1.16 - 1.86)		
						Proteção para Hanseníase	rs2853697 AA vs AC + CC	0.0059	OR = 0.75 (0.61 - 0.92)		
					rs3181225 CC vs CT + TT	0.014	OR = 0.78 (0.64 - 0.95)				

							Estrutura Haplotípica				
IL12B	5q31.1-q33.1	Caso-Controle	Associação	843 Casos 1502 Controles	Indiana	Proteção para Hanseníase	rs2853694 (C) rs2853697 (A) rs3181216 (A) rs3181225 (C)	0.0035	OR = 0.81 (0.70 - 0.94)	Ali <i>et. al.</i>	2013
		Caso-Controle	Associação	57 Casos 90 Controles	Turca	Hanseníase <i>per se</i>	rs5743618 602I	0.018	ND	Johnson <i>et. al.</i>	2007
						Proteção para Hanseníase	rs5743618 602S	0.017	OR = 0.48 (0.29 - 0.80)		
		Caso-Controle	Associação	842 Casos 543 Controles	Bengalesa	Hanseníase <i>per se</i>	N248S Alelo S	ND	OR = 1.12 (0.97 - 1.31)	Schuring <i>et. al.</i>	2009
						Proteção para Hanseníase	N248S Genótipo SS	0.012	OR = 1.34 (1.06 - 1.70)		
							N248S Genótipo SN	0.015	OR = 0.78 (0.63 - 0.96)		
		Caso-Controle	Associação	Nova Deli 258 Casos 300 Controles				0.000013	OR = 0.27 (0.15 - 0.47)		
				Calcutá 220 Casos 162 Controles	Indiana	Proteção para Hanseníase	rs5743618 (TLR1 1602S / T1805G)	0.012	OR = 0.40 (0.20 - 0.83)		
		Análise Combinada		478 Casos 462 Controles				0.000000057	OR = 0.31 (0.20 - 0.48)	Wong <i>et. al.</i>	2010
		Baseado em Famílias	Associação	Kumbakonam 246 Famílias (941 Indivíduos)				0.09	OR = 0.61 (0.35 - 1.09)		
		Caso-Controle	Associação	57 Casos 90 Controles	Turca		rs5743618 Alelo TLR1 602S	1.7E-09	OR = 0.37 (0.26 - 0.51)		
		Caso-Controle	Associação	Rio de Janeiro 778 Casos 661 Controles	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	N248S Genótipo SS	0.006	OR = 1.59 (1.13 - 2.22)	Sales-Marques <i>et. al.</i>	2013
							N248S Alelo S	0.04	OR = 1.28 (1.01 - 1.63)		

TLR1	4p14	Caso- Controle	Associação	Bauru 375 Casos 380 Controles	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	N248S Genótipo NS	0.01	OR = 1.58 (1.10 - 2.24)	Sales- Marques <i>et. al.</i>	2013
							N248S Genótipo SS	0.004	OR = 1.81 (1.20 - 2.71)		
							N248S Alelo S	0.04	OR = 1.34 (1.01 - 1.79)		
							N248S S carriers	0.003	OR = 1.65 (1.18 - 2.30)		
							N248S Genótipo NS	0.03	OR = 1.47 (1.04 - 2.29)		
		Baseado em Famílias	TDT	Almenara 533 Indivíduos - 349 Casos	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	N248S Genótipo SS	0.03	OR = 1.56 (1.05 - 2.31)		
							N248S S carriers	0.02	OR = 1.50 (1.07 - 2.09)		
							S248	0.05	ND		
							N248S Genótipo NS	0.03	OR = 1.22 (1.01 - 1.49)		
							N248S Genótipo SS	0.001	OR = 1.51 (1.21 - 1.89)		
Análise Combinada	1564 Casos 1466 Controles	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	N248S Alelo S	0.008	OR = 1.23 (1.05 - 1.44)					
				N248S S carriers	0.003	OR = 1.31 (1.01 - 1.58)					
				KIR2DS2	0.0883	ND					
				KIR2DS3	0.0422	OR = 2.72 (1.12 - 6.58)					
KIR	19q13.4	Caso- Controle	Associação	165 Casos 289 Controles	Brasileira	Hanseníase TT	KIR2DL1 - C2/C2 TT vs Controle	0.0567	ND	Franceschi <i>et. al.</i>	2008
							KIR2DL1 - C2/C2 TT vs Hanseníase <i>per se</i>	0.0579	ND		
							KIR2DL1 - C2/C2 TT vs LL	0.0485	OR = 2.95 (1.11 - 7.82)		

KIR	19q13.4	Caso- Controle	Associação	165 Casos 289 Controles	Brasileira	Hanseníase TT	<i>KIR2DL1 - C2/C2</i> TT vs BB	0.0227	OR = 4.16 (1.32 - 13.09)	Franceschi <i>et. al.</i>	2008
							<i>KIR3DL1 - Bw4</i> TT vs LL	0.089	ND		
						Hanseníase <i>Borderline</i>	<i>KIR3DL2 - HLA*A3/11</i> BB vs Controle	0.048	OR = 2.04 (1.05 - 3.93)		
							<i>KIR3DL2 - HLA*A3/11</i> BB vs LL	0.043	OR = 2.67 (1.18 - 6.36)		
							<i>KIR-HLA - A3 and/or A11</i> BB vs Controle	0.048	OR = 2.0 (1.12 - 6.36)		
							<i>KIR-HLA - A3 and/or A11</i> BB vs LL	0.043	OR = 2.67 (1.12 - 6.36)		
						Proteção para Hanseníase TT	<i>KIR2DL3 - C1</i> TT vs Controle	0.0231	OR = 0.43 (0.22 - 0.85)		
							<i>KIR2DL3 - C1</i> TT vs Hanseníase <i>per se</i>	0.0201	OR = 0.40 (0.19 - 0.82)		
							<i>KIR2DL3 - C1</i> TT vs LL	0.0145	OR = 0.31 (0.13 - 0.74)		
							<i>KIR2DL3 - C1</i> TT vs BB	0.0036	OR = 0.20 (0.07 - 0.57)		
							<i>KIR2DL3 - C1/C1</i> TT vs Hanseníase <i>per se</i>	0.0719	ND		
							<i>KIR2DL3 - C1/C1</i> TT vs LL	0.0455	OR = 0.32 (0.12 - 0.90)		
							<i>KIR2DL3 - C1/C1</i> TT vs BB	0.0472	OR = 0.31 (0.11 - 0.89)		
							<i>KIR-HLA - C1</i> TT vs LL	0.0485	OR = 0.34 (0.13 - 0.90)		
<i>KIR-HLA - C1</i> TT vs BB	0.0227	OR = 0.24 (0.08 - 0.76)									
<i>KIR-HLA - C1</i> TT vs Controle	0.0743	ND									

KIR	19q13.4	Caso-Controle	Associação	165 Casos 289 Controles	Brasileira	Proteção para Hanseníase TT	<i>KIR-HLA - C1</i> TT vs Hanseníase <i>per se</i>	0.0579	ND	Franceschi <i>et. al.</i>	2008
						Proteção para Hanseníase <i>Borderline</i>	<i>KIR2DL1 - C2</i> BB vs Controle	0.0035	OR = 0.48 (0.26 - 0.91)		
							<i>KIR2DL1 - C2</i> BB vs TT	0.0197	OR = 0.30 (0.11 - 0.77)		
		Hanseníase <i>per se</i>	<i>KIR2DS2 - C1</i> Hanseníase <i>per se</i> vs Controle	0.031	OR = 1.4 (1.0 - 2.0)						
			<i>KIR2DL2/2DL2 - C1</i> Hanseníase <i>per se</i> vs Controle	0.024	OR = 2.6 (1.2 - 5.6)						
			<i>KIR2DL1 - C2/C2</i> Hanseníase <i>per se</i> vs Controle	0.022	OR = 1.54						
			<i>KIR2DL1 - C1</i> Hanseníase <i>per se</i> vs Controle	0.002	OR = 1.71						
			<i>KIR2DS2 - C1</i> TT vs Controle	0.045	OR = 1.9 (1.1 - 3.5)						
			<i>KIR2DL2/2DL2 - C1</i> TT vs Controle	0.045	OR = 4.1 (1.3 - 12.6)						
			Sexo Feminino TT vs Controle	0.017	OR = 2.13						
		Hanseníase TT	<i>KIR2DL1 - C2/C2</i> TT vs Controle	0.001	OR = 5.01						
			<i>KIR2DL2 - C1</i> TT vs Controle	0.001	OR = 4.27						
			<i>KIR2DL2/2DL2 - C1</i> TT vs Controle	0.059	OR = 3.23						
			Sexo Feminino TT vs <i>Borderline</i>	0.002	OR = 2.57						
<i>KIR2DL1 - C2/C2</i> TT vs <i>Borderline</i>	0.001		OR = 6.90								
Hanseníase TT	<i>KIR2DL1 - C1</i> TT vs <i>Borderline</i>	0.001	OR = 6.30								

						Hanseníase TT	Sexo Feminino TT vs LL	0.004	OR = 5.95		
						Hanseníase <i>Borderline</i>	<i>KIR2DL2/2DL2 - C1</i> <i>Borderline vs Controle</i>	0.057	ND		
						Hanseníase LL	<i>KIR2DL2/2DL2 - C1</i> LL vs Controle	0.032	OR = 7.5 (1.9 - 30.1)		
							<i>KIR2DL2/2DL2 - C1</i> LL vs Controle	0.042	OR = 5.01		
						Proteção para Hanseníase	<i>KIR2DL1</i> Hanseníase <i>per se</i> vs Controle	< 0.014	OR = 0.3 (0.2 - 0.5)		
							<i>KIR2DL1</i> Hanseníase <i>per se</i> vs Controle	0.001	OR = 0.10		
							<i>KIR2DL2/2DL3 - C1/C1</i> Hanseníase <i>per se</i> vs Controle	0.023	OR = 0.6 (0.4 - 0.9)	Jarduli <i>et. al.</i>	2014
<i>KIR</i>	19q13.4	Caso- Controle	Associação	408 Casos 413 Controles	Brasileira	Proteção para Hanseníase TT	<i>KIR3DS1</i> TT vs LL	0.07	ND		
							<i>KIR2DL1</i> TT vs <i>Borderline</i>	0.001	OR = 0.16		
						Proteção para Hanseníase <i>Borderline</i>	<i>KIR2DL1</i> <i>Borderline vs Controle</i>	< 0.014	OR = 0.2 (0.1 - 0.5)		
							<i>KIR2DL1</i> <i>Borderline vs Controle</i>	0.001	OR = 0.15		
							<i>KIR2DL2/2DL2 - C1</i> <i>Borderline vs LL</i>	0.024	OR = 0.206		
						Proteção para Hanseníase LL	Sexo Feminino LL vs Controle	0.047	OR = 0.29		
							<i>KIR2DL1</i> LL vs Controle	0.001	OR = 0.06		
						Hanseníase LL	<i>DEFB1 (668)</i> Genótipo GC	0.024	OR = 3.06 (1.47 - 6.04)		
<i>DEFB1</i>	8p23.1	Caso- Controle	Associação	75 Casos 151 Controles	Mexicana		<i>DEFB1 (668)</i> Alelo C	0.009	OR = 2.42 (1.37 - 4.28)	Prado- Montes de Oca <i>et. al.</i>	2009
							Haplótipo C / G / A	0.009	OR = 2.25 (1.23 - 4.03)		



FCN	9q34.3	Caso- Controle	Associação	158 Casos 210 Controles	Brasileira	Proteção para Hanseníase	FCN2 -986A / -602G / -4A	< 0.001	OR = 0.13 (0.03 - 0.43)	Messias- Reason et. al.	2009	
							FCN2 -986A / -602G / -4A / + 6424G	< 0.001	OR = 0.10 (0.11 - 0.43)			
							Euro-Brasileiros FCN1* -542A-144C	0.003	OR = 0.23 (0.08 - 0.69)			
		Caso- Controle	Associação	Euro- Brasileiros 462 Casos 634 Controles	Brasileira	Proteção para Hanseníase	Euro-Brasileiros -542A-144A/-542A- 144C	0.007	<b>ND</b>	Boldt et. al.	2012	
							Euro-Brasileiros -542A*3B2-144C*3C1	0.003	OR = 0.24 (0.08 - 0.71)			
							Euro-Brasileiros FCN1* -542A-144C	0.029	<b>ND</b>			
		Caso- Controle	Associação	Afro- Brasileiros 120 Casos 140 Controles	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	Afro-Brasileiros FCN1 -399A	0.022	OR = 4.15 (1.15 - 15.45)	Zhang et. al.	2013	
							Afro-Brasileiros Genótipos com variante -399A	0.035	OR = 3.94 (1.01 - 15.30)			
							Proteção para Hanseníase LL	Afro-Brasileiros Haplótipo FCN1*3A	0.016			OR = 0.32 (0.12 - 0.85)
		Caso- Controle	Associação	527 Casos 583 Controles	Chinesa	Proteção para Hanseníase	Hanseníase <i>per se</i>	FCN2 Global	0.027	<b>ND</b>	Zhang et. al.	2013
							Hanseníase PB	FCN2 rs3811140 Genótipo GG	0.029	OR = 2.22 (1.08 - 4.58)		
							Proteção para Hanseníase	FCN2 rs7851696 Genótipo TT	0.019	OR = 2.34 (1.15 - 4.76)		
		Caso- Controle	Associação	527 Casos 583 Controles	Chinesa	Proteção para Hanseníase	FCN2 Haplótipo GGACG	0.010	OR = 0.78 (0.66 - 0.94)	Zhang et. al.	2013	
FCN2 Haplótipo GGA	0.041						OR = 0.82 (0.68 - 0.99)					
FCN2 Haplótipo GAA	0.040						OR = 0.22 (0.04 - 1.00)					

FCN	9q24.3	Caso- Controle	Associação	527 Casos 583 Controles	Chinesa	Proteção para Hanseníase PB	FCN2 Haplótipo GGACG	0.011	OR = 0.74 (0.59 - 0.93)	Zhang <i>et. al.</i>	2013
							FCN2 Haplótipo GGA	0.047	OR = 0.78 (0.62 - 0.99)		
NOD2	16q21	Caso- Controle	Associação	933 Casos 101 Controles	Nepalesa	Hanseníase <i>per se</i>	rs12448797 Frequência Alélica	0.031	OR = 2.18 (1.06 - 5.23)	Berrington <i>et. al.</i>	2010
							rs1131716 ( <i>SLIC1</i> ) Frequência Alélica	0.063	OR = 2.87 (0.93 - 14.36)		
							rs2287195 ( <i>SLIC1</i> ) Frequência Alélica	0.013	OR = 1.51 (1.08 - 2.14)		
							rs8044354 Frequência Alélica	0.006	OR = 1.53 (1.11 - 2.10)		
							rs10459815 Frequência Alélica	0.058	OR = 2.20 (0.96 - 6.19)		
							rs12448797 Frequência Genotípica	0.016	OR = 3.20 (1.24 - 8.26)		
							rs2287195 ( <i>SLIC1</i> ) Frequência Genotípica	0.001	OR = 2.29 (1.43 - 3.68)		
							rs8044354 Frequência Genotípica	0.001	OR = 2.17 (1.36 - 3.46)		
							rs8043770 Frequência Genotípica	0.004	OR = 2.05 (1.25 - 3.34)		
							rs13339578 Frequência Genotípica	0.001	OR = 2.19 (1.37 - 3.52)		
							rs4785225 Frequência Genotípica	0.004	OR = 2.00 (1.25 - 3.21)		
							rs751271 Frequência Genotípica	0.005	OR = 1.95 (1.22 - 3.13)		
							Hanseníase MB rs1131716	0.013	OR = 2.01 (1.12 - 3.76)		
Proteção para Hanseníase	rs1477176 ( <i>CYLD</i> ) Frequência Alélica	< 0.001	OR = 0.44 (0.28 - 0.71)								
	rs1477176 ( <i>CYLD</i> ) Frequência Genotípica	0.003	OR = 0.43 (0.25 - 0.76)								

NOD2	16q21	Caso-Controle	Associação	Rondonópolis 411 Casos 425 Controles	Brasileira	Proteção para Hanseníase	rs8057431 Genótipo AA	0.03	OR = 0.57 (0.34 - 0.96)	Sales- Marques <i>et. al.</i>	2014
				Bauru 570 Casos 380 Controles			rs8057431 Genótipo AA	0.0003	OR = 0.37 (0.21 - 0.64)		
				Rio de Janeiro 620 Casos 582 Controles			rs8057431 Genótipo GA	0.006	OR = 0.70 (0.54 - 0.90)		
							rs8057431 Genótipo AA	0.0004	OR = 0.44 (0.28 - 0.70)		
				Análise Combinada 1601 Casos 1387 Controles			rs8057431 Genótipo AA	0.00000 139	OR = 0.49		
		Caso-Controle	Associação	319 Casos 355 Controles	Chinesa	Hanseníase <i>per se</i>	rs3135499 Frequência Alélica	0.00000 001	OR = 2.55 (1.83 - 3.55)	Xiong <i>et. al.</i>	2015
LTA4H	12q22	Caso-Controle	Associação	899 Casos	Nepalesa	Proteção para Hanseníase MB	rs1978331 T / C	0.001	OR = 0.62 (0.46 - 0.82)	Tobin <i>et. al.</i>	2010
							rs2660898 T / G	0.021	OR = 0.70 (0.52 - 0.95)		
MRC1	10p12.33	scan genômico	Ligação	490 Famílias Simplex 90 Famílias Multiplex	Vietnamita	Proteção para Hanseníase <i>per se</i>	rs1926736	0.035	OR = 0.76 (0.60 - 0.96)	Alter <i>et. al.</i>	2010
						Proteção para Hanseníase MB	Alelo A (S396)	0.034	OR = 0.71 (0.51 - 0.99)		
		Hanseníase <i>per se</i>	rs1926736 Alelo G (G396)	0.016	OR = 1.34 (1.06 - 1.70)						
		Hanseníase MB	rs1926736 Alelo G (G396)	0.023	OR = 1.42 (1.05 - 1.93)						
		Hanseníase <i>per se</i>	rs1926736-rs2437257	0.012	OR = 1.41 (1.13 - 1.76)						
	Hanseníase MB	Haplótipo G396-F407	0.004	OR = 1.61 (1.21 - 2.14)							

MRC1	10p12.33	Caso- Controle	Associação	527 Casos 583 Controles	Chinesa	Hanseníase PB	rs34856358 Genótipo TT PB vs Controle	0.022	OR = 1.68 (1.08 - 2.63)	Wang <i>et. al.</i>	2012
							rs34856358 Alelo T PB vs Controle	0.081	OR = 1.21 (0.97 - 1.50)		
							rs2436680 Alelo T PB vs Controle	0.077	OR = 0.82 (0.66 - 1.02)		
							rs692527 Genótipo CT PB vs Controle	0.022	OR = 0.59 (0.38 - 0.92)		
							rs692527 Genótipo TT PB vs Controle	0.080	OR = 0.66 (0.42 - 1.05)		
IL-10RB	21q22.11	Caso- Controle	Associação	734 Casos 1294 Controles	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	rs3171425 GG/GA + AA	0.001	OR = 1.36 (1.13 - 1.64)	Aggarwal <i>et. al.</i>	2011
							rs3171425 GG/GA + AA	0.004	OR = 1.30 (1.10 - 1.52)		
							rs7281762 GA + AA/GG	0.002	OR = 1.33 (1.1 - 1.6)		
							rs7281762 GA + AA/GG	0.002	OR = 2.51 (1.42 - 4.42)		
							rs7281762 GA + AA/GG	0.002	OR = 1.31 (1.11 - 1.56)		
TGFB2	3p22	Caso- Controle	Associação	734 Casos 1294 Controles	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	rs744751 GG/GA + AA	0.006	OR = 1.32 (1.1 - 1.62)	Aggarwal <i>et. al.</i>	2011
							rs744751 GG/GA + AA	0.012	OR = 1.30 (1.05 - 1.53)		
							rs2228048 CC/CT + TT	0.015	OR = 0.77 (0.63 - 0.95)		
							rs2228048 CC/CT + TT	0.013	OR = 0.52 (0.31 - 0.87)		
							rs2228048 CC/CT + TT	0.010	OR = 0.78 (0.64 - 0.94)		

IL6	7p21	Caso-Controle	Associação	734 Casos 1294 Controles	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	rs1800797 GG/GA + AA	0.008	OR = 1.33 (1.1 - 1.64)	Aggarwal <i>et. al.</i>	2011
							rs1800797 GG/GA + AA	0.010	OR = 4.9 (1.50 - 16.05)		
							rs1800797 GG/GA + AA	0.010	OR = 1.31 (1.10 - 1.60)		
BCHE	3q26.1- q25.2	Caso-Controle	Associação	167 Casos 150 Controles	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	rs1799807 Frequência Genotípica	0.014	$\chi^2 = 6.05$	Gomes <i>et. al.</i>	2011
							rs1799807 Frequência Alélica	0.015	$\chi^2 = 5.90$		
							rs1799807 Genótipo 70DG	ND	OR = 6.33 (1.40 - 28.53)		
							rs1799807 Genótipo 70DG	0.037	OR = 5.18 (1.10 - 24.33)		
							rs4387996 Alelo A	0.021	OR = 0.64 (0.44 - 0.93)		
IL8RAP / IL18R1	2q12	Caso-Controle	Associação	1504 Casos 1502 Controles	Chinesa	Hanseníase <i>per se</i>	rs2058660	5.67E-10	OR = 1.41 (1.26 - 1.56)	Liu <i>et. al.</i>	2012
						Proteção para Hanseníase	rs6871626	0.0000275	OR = 0.77 (0.69 - 0.87)		
						Hanseníase <i>per se</i>	rs2058660	0.000000729	OR = 1.29 (1.17 - 1.42)		
						Proteção para Hanseníase	rs6871626	0.000000701	OR = 0.75 (0.67 - 0.84)		
						Hanseníase <i>per se</i>	rs2058660	0.00834	OR = 1.20 (1.05 - 1.38)		
						Proteção para Hanseníase	rs6871626	0.00159	OR = 0.78 (0.67 - 0.91)		
						Hanseníase <i>per se</i>	rs2058660	0.000452	OR = 1.28 (1.12 - 1.47)		
						Proteção para Hanseníase	rs6871626	0.000000629	OR = 0.69 (0.60 - 0.80)		
Análise Haplotípica							0.023	OR = 0.34 (0.16 - 0.72) $\chi^2 = 8.62$			
rs2863381 (T) rs4440084 (C) rs1126680 (G) rs1126680 (A) rs1799807 (G) rs4387996 (A)											

<i>IL8RAP / IL18R1</i>	2q12	Caso-Controle	Associação	4971 Casos 5503 Controles	Chinesa	Hanseníase <i>per se</i>	rs2058660	4.57E-19	OR = 1.30 (1.23 - 1.38)	Liu <i>et. al.</i>	2012
						Proteção para Hanseníase	rs6871626	3.95E-18	OR = 0.75 (0.71 - 0.81)		
<i>IL23R</i>	1p31.3	Caso-Controle	Associação	843 Casos 1502 Controles	Indiana	Hanseníase PB	delta Ct>-1	0.025	<b>ND</b>	Ali <i>et. al.</i>	2013
<i>RIPK2</i>	8q21	Caso-Controle	Associação	211 Casos 230 Controles	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	rs40457-rs42490 Haplótipo GA Casos vs Controles	0.036	OR = 1.46 (1.02 - 2.1)	Marcinek <i>et. al.</i>	2013
						Hanseníase PB	rs40457-rs42490 Haplótipo GA PB vs Controles	0.018	OR = 1.8 (1.1 - 2.8)		
						Proteção para Hanseníase	rs40457-rs42490 Haplótipo AA Casos vs Controles	0.028	OR = 0.69 (0.49 - 0.97)		
<i>CFH</i>	1q32	Caso-Controle	Associação	527 Casos 583 Controles	Chinesa	Hanseníase <i>per se</i>	<i>CFH</i> Global	0.009	<b>ND</b>	Zhang <i>et. al.</i>	2013
						Hanseníase PB	<i>CFH</i> Haplótipo CAG	0.0006	OR = 1.49 (1.18 - 1.89)		
						Hanseníase MB	<i>CFH</i> Haplótipo CAG	0.008	OR = 1.46 (1.10 - 1.95)		
						Hanseníase <i>per se</i>	<i>CFH</i> Global	0.014	<b>ND</b>		
						Hanseníase MB	<i>CFH</i> Haplótipo CAG	0.002	OR = 1.52 (1.16 - 2.00)		
						Proteção para Hanseníase	rs1065489 Genótipo GT	0.016	OR = 0.70 (0.53 - 0.93)		
						Proteção para Hanseníase	rs1065489 Alelo T	0.036	OR = 0.83 (0.70 - 0.98)		
Proteção para Hanseníase	rs3753395 Genótipo AT	0.002	OR = 0.65 (0.50 - 0.85)								
Proteção para Hanseníase	rs3753395 Alelo T	0.031	OR = 0.82 (0.68 - 0.98)								
Proteção para Hanseníase	<i>CFH</i> Haplótipo CTT	0.032	OR = 0.27 (0.07 - 0.97)								

CFH	1q32	Caso- Controle	Associação	527Casos 583 Controles	Chinesa	Proteção para Hanseníase PB	rs1065489 Genótipo GT	0.014	OR = 0.64 (0.45 - 0.91)	Zhang <i>et. al.</i>	2013
							rs3753395 Genótipo AT	0.012	OR = 0.65 (0.47 - 0.91)		
						Proteção para Hanseníase MB	rs3753395 Genótipo AT	0.007	OR = 0.65 (0.47 - 0.88)		
							rs3753395 Alelo T	0.030	OR = 0.78 (0.63 - 0.97)		
				rs10922096 Alélico	< 0.05						
				sr2019727 Alélico	< 0.05						
				rs10737680 Alélico	< 0.05						
				rs3753395 Alélico	< 0.05						
				rs1065489 D936E Alélico	< 0.05						
				Caso- Controle	Associação	527Casos 583 Controles	Chinesa	Hanseníase <i>per se</i>	rs11582939 Alélico	< 0.05	ND
							rs426736 Alélico	< 0.05			
							rs1061170 Y402H Genotípico	< 0.05			
							rs426736 Genotípico	< 0.05			
							rs2019727 Genotípico	< 0.05			
							rs10922096 Genotípico	< 0.003			
							rs3753395 Genotípico	< 0.003			

							rs1410996 Alélico	< 0.05			
							rs11582939 Alélico	< 0.05			
							rs426736 Alélico	< 0.05			
						Hanseníase PB	rs10922096 Genotípico	< 0.05			
							rs3753395 Genotípico	< 0.05			
							rs1065489 D936E Genotípico	< 0.05			
CFH	1q32	Caso- Controle	Associação	527Casos 583 Controles	Chinesa		rs426736 Genotípico	< 0.05	ND	Zhang <i>et. al.</i>	2014
							rs10922096 Alélico	< 0.05			
							rs2019727 Alélico	< 0.003			
							rs3753395 Alélico	< 0.05			
						Hanseníase MB	rs426736 Alélico	< 0.05			
							rs10922096 Genotípico	< 0.003			
							rs3753395 Genotípico	< 0.05			
							rs426736 Genotípico	< 0.05			
							rs1873613 Alelo A Casos vs Controles	0.0003	OR = 1.7 (1.25 - 2.2)		
LRRK2	12q12	Caso- Controle	Associação	211 Casos 230 Controles	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	rs1873613 Genótipo AA Casos vs Controles	0.007	OR = 2.04 (1.2 - 3.6)	Marcinek <i>et. al.</i>	2013



LRRK2	12q12	Caso- Controle	Associação	211 Casos 230 Controles	Indiana	Hanseníase PB	rs1873613 Alelo A PB vs Controles	< 0.0001	OR = 2.27 (1.9 - 4.1)	Marcinek <i>et. al.</i>	2013
							rs1873613 Genótipo AA PB vs Controles	< 0.0001	OR = 4.1 (2.1 - 7,9)		
							rs1873613 Alelo G Casos vs Controles	0.0003	OR = 0.61 (0.45 - 0.8)		
							rs1873613 Genótipo GG Casos vs Controles	0.0028	0.56 (0.37 - 0.83)		
							rs1427267 Genótipo AA Casos vs Controles	0.026	OR = 1.40 (1.04 - 1.89)		
							rs1427267 Genótipo GA Casos vs Controles	0.015	OR = 1.39 (1.06 - 1.82)		
Caso- Controle	Associação	548 Casos 1078 Controles	Chinesa	Hanseníase <i>per se</i>	rs1427267 Alelo A Casos vs Controles	0.030	OR = 1.17 (1.01 - 1.36)	Wang <i>et. al.</i>	2014		
					Haplótipo rs1873613 (A) rs732374 (G) rs1427267 (A) rs7307310 (C) rs3761863 (A) Casos vs Controles	0.018	OR = 1.28 (1.04 - 1.56)				
					Frequência Haplótipica <i>Global</i> Casos vs Controles	0.031	<b>ND</b>				

<i>LRRK2</i>	12q12	Caso- Controle	Associação	548 Casos 1078 Controles	Chinesa	Hanseníase PB	rs1427267 Genótipo AA PB vs Controles	0.020	OR = 1.58 (1.07 - 2.33)	Wang <i>et. al.</i> 2014
							rs1427267 Alelo A PB vs Controles	0.016	OR = 1.27 (1.04 - 1.55)	
							Haplótipo rs1873613 (A) rs732374 (G) rs1427267 (A) rs7307310 (C) rs3761863 (A) PB vs Controles	0.020	OR = 1.36 (1.05 - 1.77)	
							Frequência Haplótica <i>Global</i> PB vs Controles	0.033	<b>ND</b>	
							rs1427267 Genótipo AG MB vs Controles	0.015	OR = 1.51 (1.08 - 2.11)	
							rs3761863 Genótipo GG Casos vs Controles	0.038	OR = 0.71 (0.51 - 0.98)	
							rs732374 Genótipo AA Casos vs Controles	0.020	OR = 0.65 (0.45 - 0.93)	
							rs7298930 Genótipo CC Casos vs Controles	0.005	OR = 0.64 (0.47 - 0.87)	
							rs732374 Alelo A Casos vs Controles	0.008	OR = 0.80 (0.68 - 0.94)	
							rs7298930 Alelo C Casos vs Controles	0.006	OR = 0.81 (0.69 - 0.94)	

Gene	Cromossomo	Tipo de Estudo	Tipo de Associação	Número de Casos	Número de Controles	População	Proteção para Hanseníase	Haplótipo	P-valor	OR (Intervalo de Confiança)	Autor	Ano
LRRK2	12q12	Caso-Controle	Associação	548 Casos	1078 Controles	Chinesa	Proteção para Hanseníase	rs1873613 (A) rs732374 (G) rs1427267 (G) rs7307310 (C) rs3761863 (A)	0.046	OR = 0.68 (0.47 - 0.98)	Wang <i>et. al.</i>	2014
								rs1873613 Genótipo GG PB vs Controles	0.045	OR = 0.58 (0.33 - 0.98)		
								rs3761863 Genótipo GG PB vs Controles	0.014	OR = 0.58 (0.38 - 0.89)		
								rs732374 Genótipo AA PB vs Controles	0.041	OR = 0.59 (0.35 - 0.97)		
							Proteção para Hanseníase PB	rs7298930 Genótipo CC PB vs Controles	0.005	OR = 0.55 (0.37 - 0.83)		
								rs1873613 Alelo G PB vs Controles	0.020	OR = 0.76 (0.61 - 0.95)		
								rs3761863 Alelo G PB vs Controles	0.013	OR = 0.77 (0.63 - 0.94)		
								rs732374 Alelo A PB vs Controles	0.018	OR = 0.76 (0.61 - 0.95)		
								rs7298930 Alelo C PB vs Controles	0.003	OR = 0.73 (0.60 - 0.90)		

CUBN	10p12.31	scan genômico	Ligação	284 Famílias Simplex 10 Famílias Multiplex	Vietnamita	Hanseníase <i>per se</i>	rs11012461 Alelo T	0.0003	OR = 1.87 (1.33 - 2.62)	Grant <i>et. al.</i>	2014
						Hanseníase MB	rs11012461 Alelo T	0.000042	OR = 2.51 (1.6 - 4.0)		
						Proteção para Hanseníase	rs1801241 Alelo A	0.0003	OR = 0.66 (0.52 - 0.83)		
							rs10904831 Alelo C	0.0003	OR = 0.66 (0.52 - 0.83)		
NEBL	10p12					Proteção para Hanseníase MB	rs1801241 Alelo A	0.000013	OR = 0.52 (0.39 - 0.70)		
							rs10904831 Alelo C	0.00001	OR = 0.52 (0.38 - 0.70)		
CCDC122-LACC1	13q14.11	Baseado em Famílias	TDT	125 Famílias composta por 147 trios	Brasileira	Proteção para Hanseníase	rs4942254 Genótipo CC	0.003	OR = 0.72	Sales-Marques <i>et. al.</i>	2014
							rs4942254 Genótipo CC	0.037	OR = 0.65 (0.43 - 0.97)		
							rs4942254 Genótipo CC	0.02	OR = 0.66 (0.47 - 0.92)		
							rs4942254 Genótipo TC	0.04	OR = 0.83 (0.70 - 0.99)		
							rs4942254 Genótipo CC	0.003	OR = 0.72 (0.58 - 0.89)		
							rs8057431 Alelo A	0.0001	OR = 0.80		
							rs4942254 Alelo C	0.003	OR = 0.86		
ERBB2	17q12	Baseado em Famílias	TDT	72 Famílias composta por 372 indivíduos com 208 casos	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	rs2517956	0.001	OR = 2.22 (1.37 - 3.59)	Araújo <i>et. al.</i>	2014
							rs2952156	0.05	OR = 1.84 (1.00 - 3.39)		
							rs1058808	0.004	OR = 2.18 (1.28 - 3.74)		
							rs2517956	0.034	OR = 1.79 (1.04 - 3.05)		
							rs1058808	0.019	OR = 2.08 (1.13 - 3.85)		

ERBB2	17q12	Baseado em Famílias	TDT	72 Famílias composta por 372 indivíduos com 208 casos	Brasileira	Hanseníase LL	rs2517956	0.007	OR = 3.25 (1.37 - 7.70)	Araújo <i>et. al.</i>	2014
							rs2952156	0.022	OR = 2.75 (1.15 - 6.55)		
							rs1058808	0.031	OR = 2.50 (1.09 - 5.74)		
IL-1R	2q12	Caso-Controle	Associação	102 Casos 120 Controles	Indiana	Hanseníase <i>per se</i>	Genótipo CT	0.001	OR = 2.43 (1.40 - 4.19)	Tarique <i>et. al.</i>	2015
							Alelo T	0.04	OR = 1.48 (1.01 - 2.16)		
						Proteção para Hanseníase	Genótipo CC	0.001	OR = 0.37 (0.20 - 0.67)		
LACC1 C13orf31	13q14.11	Caso-Controle	Associação	319 Casos 355 Controles	Chinesa	Hanseníase <i>per se</i>	rs3764147 Frequência Alélica	0.0000017	OR = 1.88 (1.48 - 2.39)	Xiong <i>et. al.</i>	2015
							rs10507522 Frequência Alélica	0.00116	OR = 1.96 (1.44 - 2.65)		
CCDC122	13q14.11	Caso-Controle	Associação	319 Casos 355 Controles	Chinesa	Hanseníase <i>per se</i>	rs3088362 Frequência Alélica	0.0082	OR = 1.51 (1.18 - 1.92)	Xiong <i>et. al.</i>	2015
							rs9533634 Frequência Alélica	0.00534	OR = 1.73 (1.32 - 2.26)		
OPA1	3q29	Caso-Controle	Associação	527 Casos 583 Controles	Chinesa	Hanseníase <i>per se</i>	rs414237 Genotípica	0.004		Xiang <i>et. al.</i>	2015
							rs414237 Modelo Dominante	0.002			
							rs9838374 Genotípica	0.006			
						rs9838374 Modelo Dominante	0.006	ND			
						rs9838374 Genotípica	0.003				
						Hanseníase LL	rs414237 Genotípica	0.002			
rs414237 Modelo Dominante	0.006										

CASP8	2q33-q34	Caso- Controle	Associação	141 Casos 180 Controles	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	rs3834129 DEL/DEL	0.017	OR = 2.33 (1.16 - 4.69)	Pinto <i>et. al.</i>	2015					
							rs3834129 DEL	0.003	ND							
CYP19A1	15q21.1					Hanseníase MB	rs11575899	0.007	ND							
							rs28362491 [DEL] <i>carriers</i>	0.024	OR = 2.64 (1.13 - 6.19)							
NFKβ1	4q24											rs28362491 [DEL] <i>carriers</i>	0.016	OR = 0.50 (0.27 - 0.88)		
												rs79071878 Alelo A1	0.019	ND		
IL4	5q31.1											rs11267092 [DEL] <i>carriers</i>	0.022	OR = 0.35 (0.14 - 0.86)		
												rs11267092 DEL	0.018	ND		
PAR1	5q13											rs11267092 DEL/DEL	0.031	OR = 0.41 (0.17 - 0.96)		
SOD2	6q25.3	Baseado em Famílias	TDT	188 Indivíduos distribuídos em 71 trios	Brasileira	Hanseníase <i>per se</i>	rs4880 Alelo C	0.077	OR = 3.91 (0.86 - 17.54)	Ramos <i>et. al.</i>	2016					
							rs5746136 Alelo A	0.071	OR = 0.48 (0.22 - 1.06)							
							rs295340 Alelo G	0.042	OR = 0.38 (0.15 - 0.97)							
						Hanseníase <i>per se</i>	rs295340 AG+GG/AA	0.049	OR = 1.85 (1.00 - 3.44)							
						rs4880 CC+CT/TT	0.039	OR = 0.58 (0.34 - 0.97)								

**Lista de Abreviações:** Adenina (A); Borderline-Borderline (BB); Citosina (C); Confidence Interval (CI); Guanina (G); Lepromatosa-Lepromatosa (LL); Multibacilar (MB); Não Disponível (ND); Odds Ratio (OR); Pares de Bases (pb); Paucibacilar (PB); Risco Relativo (RR); Timina (T); Teste de Desequilíbrio de Transmissão (TDT); Tuberculóide-Tuberculóide (TT); Untranslated Region (UT); versus (vs); Qui-Square ( $\chi^2$ ).

**APÊNDICE IV – *GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES (GWAS)* EM  
SUSCETIBILIDADE DO HOSPEDEIRO À HANSENÍASE**

Gene Candidato	Cromossomo	Desenho de Estudo	Tipo de Estudo	Amostra Populacional	População	Fenótipo	Variantes	Valor de p	OR (CI – 95%)	Autor	Ano								
<i>HLA-DR-DQ</i>	6p21.3	Caso-Controle	GWAS	3254 Casos 5955 Controles	Chinesa	Proteção para Hanseníase	rs602875	5.35E-27	0.67 (0.62 - 0.72)	Zhang <i>et. al.</i>	2009								
<i>RIPK2</i>	8q21						rs42490	1.38E-16	0.76 (0.71 - 0.81)										
<i>TNFSF15</i>	9q32						rs40457	1.34E-12	0.77 (0.72 - 0.83)										
							rs10982385	8.73E-08	1.19 (1.12 - 2.27)										
							rs4574921	2.17E-16	1.31 (1.23 - 1.40)										
							rs10114470	5.42E-14	1.28 (1.20 - 1.37)										
							rs6478108	3.39E-21	1.37 (1.28 - 1.46)										
							rs1873613	0.000051	0.86 (0.80 - 0.92)										
<i>LRRK2</i>	12q12						Caso-Controle	GWAS	3254 Casos 5955 Controles			Chinesa	Proteção para Hanseníase	rs9533634	4.77E-12	0.76 (0.70 - 0.82)	Zhang <i>et. al.</i>	2009	
<i>CCDC122</i>	13q14.11													rs3088362	1.36E-31	1.52 (1.41 - 1.63)			
<i>LACC1 C13orf31</i>	13q14.11													Hanseníase <i>per se</i>	rs3764147	3.72E-54			1.68 (1.57 - 1.80)
														Proteção para Hanseníase	rs10507522	4.64E-24			0.68 (0.63 - 0.74)
<i>NOD2</i>	16q21													Hanseníase <i>per se</i>	rs9302752	3.77E-40			1.59 (1.49 - 1.71)
															rs7194886	1.77E-30			1.63 (1.50 - 1.77)
		rs8057341	0.0000553	1.17 (1.09 - 1.26)															
		rs3135499	0.000252	1.16 (1.07 - 1.25)															
		<i>LACC1 C13orf31</i>	13q14.11	Caso-Controle	GWAS	273 Casos 221 Controles				Africana	Hanseníase <i>per se</i>				rs3764147	0.000000061			1.59 (1.34 - 1.89)
<i>CCDC122</i>	13q14.11	Proteção para Hanseníase	rs9533634											0.000011	0.70 (0.59 - 0.82)				
<i>RAB32</i>	6q24.3	Caso-Controle	GWAS	3301 Casos 5299 Controles	Chinesa	Proteção para Hanseníase				rs2275606	3.94E-14			1.30	Zhang <i>et. al.</i>	2011			
<i>CYLD</i>	16q12.1									Hanseníase <i>per se</i>	rs16948876			1.64E-10					1.56
<i>NOD2</i>	16q21									rs9302752 - rs40457	3.03E-14			0.60 (0.53 - 0.69)					
<i>RIPK2</i>	8q21									Genótipos TT - GA	rs3762318			3.27E-11					0.69
<i>IL23R</i>	1p31.3						rs3762318	3.27E-11	0.69										



<i>HLA-DR-DQ</i>	6p21.3					Hanseníase MB	rs602875	0.00033	1.87 (1.87 - 2.43)		
						Hanseníase <i>per se</i>	rs602875	0.00005	1.61 (1.61 - 1.97)		
<i>RIPK2</i>	8q21						rs42490	0.043	1.20 (1.20 - 1.42)		
							rs40457				
							rs10982385				
<i>TNFSF15</i>	9q32					<b>NS</b>	rs4574921			<b>NS</b>	<b>NS</b>
							rs10114470				
							rs6478108				
<i>LRRK2</i>	12q12						rs1873613				
							rs9533634				
<i>CCDC122</i>	13q14.11	Caso-Controle	GWAS	474 Familias Simplex	Vietnamita	Hanseníase <i>per se</i>	rs3088362	0.014	1.35 (1.35 - 1.67)	Grant <i>et. al.</i>	2012
						Hanseníase MB	rs3088362	0.0064	1.47 (1.47 - 1.92)		
						Hanseníase <i>per se</i>	rs3764147	0.0082	1.34 (1.34 - 1.60)		
						Hanseníase MB	rs3764147	0.0016	1.54 (1.54 - 1.94)		
<i>LACC1</i> <i>C13orf31</i>	13q14.11					Hanseníase <i>per se</i>	rs10507522	0.0022	1.43 (1.43 - 1.75)		
						Hanseníase MB	rs10507522	0.00073	1.71 (1.71 - 2.22)		
						Hanseníase <i>per se</i>	rs9302752	0.014	1.27 (1.27 - 1.58)		
						Hanseníase MB	rs9302752	0.036	1.30 (1.30 - 1.69)		
<i>NOD2</i>	16q21						rs7194886				
						<b>NS</b>	rs8057341			<b>NS</b>	<b>NS</b>
							rs3135499				

<i>BATF3</i>	1q32.3					rs2221593	3.09E-08	1.15		
<i>CDH18</i>	5p14.3					rs73058713	9.54E-09	1.19		
<i>DEC1</i>	9q32					rs10817758	1.15E-08	1.13		
<i>EGR2</i>	10q21.1					rs58600253	3.02E-12	1.22		
<i>CCDC88B</i>	11q12.3	Caso-Controle	GWAS	8313 Casos 16017 Controles	Chinesa	rs663743	8.84E-14	1.24		
<i>CIITA</i>	16p13					rs77061563	6.23E-15	0.84		
<i>RIPK2</i>	8q21					rs160451	7.45E-12	0.83		
<i>LACC1</i> <i>C13orf31</i>	13q14.11					rs8002861	1.07E-12	1.22		
<i>HLA-DRB1</i>	6p21.3					<i>HLA-DRB1*15</i>	3.5E-28	2.11		

Hanseníase *per se*

Proteção para Hanseníase

Hanseníase *per se*

Liu *et. al.* 2015

**Lista de Abreviações:** Adenina (A); Confidence Interval (CI); Guanina (G); Genome-Wide Association Studies (GWAS); Multibacilar (MB); Não Significativo (NS); Odds Ratio (OR); Timina (T).

**APÊNDICE V – GENES ASSOCIADOS COM A OCORRÊNCIA DOS ESTADOS  
REACIONAIS DA HANSENÍASE**

Gene Candidato	Cromossomo	Desenho de Estudo	Tipo de Estudo	Amostra Populacional	População	Fenótipo	Variantes	Valor de p	OR (CI – 95%) / $\chi^2$	Autor	Ano
C4B	6p21.3	Caso-Controle	Associação	109 Casos: 46 RT2 172 Controles	Brasileira	Fator de Risco para RT2	C4B*Q0 RT2 vs Controles	0.0000004	ND	Messias <i>et. al.</i>	1993
							C4B*Q0 LL vs RT2	< 0.006	ND		
							BF*F1	0.03	ND		
TLR1	4p14	Caso-Controle	Associação	933 Casos: 238 RT1; 108 RT2 587 Sem Reação	Nepalesa	Fator de Risco para RT1	rs5743592 Alelo C	0.04	OR = 1.29 (1.02-1.64)	Misch <i>et. al.</i>	2008
						Proteção para RT1	rs5743618 +1805T>G (I602S)	0.01	OR = 0.51 (0.29 - 0.87)		
							rs5743595 Haplótipo TATTAG	0.05	OR = 0.55 (0.31 - 0.97)		
		Caso-Controle	Associação	842 Casos: 75 R1T; 11 R2T 543 Controles	Bengalesa	Proteção para RT2	rs4833095 (N248S)	0.04	OR = 0.40 (0.16-0.99)	Schuring <i>et. al.</i>	2009
TLR2	4q32	Caso-Controle	Associação	441 Casos: 216 ER (66 R1T; 17 R2T; 133 Neurites) 197 Controles	Etiopiana	Fator de Risco para RT1	rs3804099 (+597C>T) Modelo Recessivo 280-bp microsatellite allelic length	0.001	OR = 5.83 (1.98-17.15)	Bochud <i>et. al.</i>	2008
						Proteção para RT1	rs3804099(Alelo 597T) Modelo Dominante	0.002	OR = 0.34 (0.17-0.68)		
NRAMP1 SLC11A1	2q35	Estudo Comparativo	Associação	201 Casos	Brasileira	Fator de Risco para RT1 Proteção para RT2	+274C>T	0.03 0.04	ND ND	Teixeira <i>et. al.</i>	2010
VDR (FokI)	12q13.11	Caso-Controle	Associação	933 Casos: 240 RT1; 128 RT2; 02 RT1/RT2	Nepalesa	Fator de Risco para RT1	rs2228570 Alelo T	0.032	OR = 1.31 (1.01-1.68) $\chi^2 = 4.60$	Sapkota <i>et. al.</i>	2010

NOD2	16q21	Caso-Control	Associação	933 Casos: 240 RT1; 124 RT2; 02 RT1/RT2	Nepalesa		rs8044354	0.046	OR = 1.34 (0.99-1.82)	Berrington <i>et. al.</i>	2010
							Frequência Alélica				
							rs7194886	0.057	OR = 1.40 (0.97-1.99)		
							Frequência Alélica				
							rs6500328	0.066	OR = 1.36 (0.96-1.92)		
							Frequência Alélica				
							rs17312836	0.039	OR = 1.43 (1.00-2.04)		
							Frequência Alélica				
							rs1861759	0.037	OR = 1.42 (1.00-2.01)		
							Frequência Alélica				
							rs1861758	0.047	OR = 1.41 (0.99-1.99)		
							Frequência Alélica				
							rs2287195	0.015	OR = 1.93 (1.14-3.30)		
							rs8044354	0.001	OR = 2.83 (1.52-5.28)		
							rs7194886	0.027	OR = 1.73 (1.07-2.82)		
							rs6500328	0.008	OR = 1.90 (1.18-3.07)		
							rs17312836	0.005	OR = 1.97 (1.22-3.19)		
							rs1861759	0.004	OR = 2.00 (1.25-3.22)		
							rs18861758	0.004	OR = 2.05 (1.26-3.33)		
							rs2287197	0.044	OR = 1.34 (1.06-1.72)		
Fator de Risco para RT2											
rs8044354	0.020	OR = 1.36 (1.09-1.70)									
rs8043770	0.034	OR = 1.37 (1.06-1.76)									
Fator de Risco para RT1											
rs2287195	0.013	OR = 0.74 (0.58-0.95)									
rs8044354	0.005	OR = 0.74 (0.59-0.92)									
rs8043770	0.012	OR = 0.73 (0.57-0.94)									
rs7194886	0.032	OR = 0.74 (0.55-0.98)									
rs1861759	0.041	OR = 0.75 (0.57-0.99)									
rs4785225	0.064	OR = 0.80 (0.63-1.02)									
Proteção para RT1											

IL6	7p21	Caso-Controlle	Associação	409 Casos: 154 RT1; 39 RT2 216 Sem Reação	Brasileira	Fator de Risco para RT2	rs1800795 CC + CG	0.005	OR = 3.71 (1.47-9.34)	Sousa <i>et. al.</i>	2012
							rs2069832 AA + AG	0.002	OR = 4.00 (1.64-9.76)		
							rs2069845 GG + AG	0.045	OR = 2.59 (1.02-6.56)		
						Proteção para RT2	rs2069840 GG+CG	0.04	OR = 0.39 (0.16-0.96)		
TNFSF8 / TNFSF15	9q33 / 9q32	Baseado em Famílias	Associação	224 RT1 132 Sem RT1	Vietamita	Fator de Risco para RT1	rs6478108 Alelo G	0.0002	OR = 2.13 (1.45-3.13)	Fava <i>et. al.</i>	2014
							rs4366152 Alelo T	0.002	OR = 1.85 (1.27-2.78)		
							rs4979462 Alelo C	0.0009	OR = 2.38 (1.47-3.85)		
							rs6478109 Alelo T	0.0007	OR = 2.00 (1.35-2.94)		
							rs7848647 Alelo A	0.006	OR = 1.69 (1.14-2.50)		
							rs1322057 Alelo A	0.001	OR = 2.44 (1.47-4.17)		
							rs10817678 Alelo G	0.002	OR = 1.85 (1.25-2.70)		
							rs7869487 Alelo C	0.06	OR = 1.54 (1.00-2.33)		
							rs911604 Alelo C	0.02	OR = 1.67 (1.12-2.50)		
							rs2006996 Alelo T	0.005	OR = 2.04 (1.35-3.13)		
	rs722126 Alelo G	0.07	OR = 1.52 (0.99-2.27)								
	rs16931910 Alelo T	0.002	OR = 2.17 (1.37-3.45)								
	rs7040029 Alelo T	0.02	OR = 1.59 (1.06-2.38)								

TNFSF8 /  
TNFSF15

9q33 / 9q32

Baseado em Famílias

Associação

224 RT1  
132 Sem RT1

Vietamita

Fator de Risco  
para RT1

rs998410 Alelo C	0.0004	OR = 2.44 (1.54-4.00)
rs1467563 Alelo A	0.02	OR = 1.59 (1.06-2.38)
rs7866342 Alelo G	0.0009	OR = 2.00 (1.35-2.94)
rs7043505 Alelo C	0.001	OR = 1.96 (1.30-2.94)
rs4979466 Alelo T	0.003	OR = 1.82 (1.27-2.63)
rs4979467 Alelo G	0.0009	OR = 2.04 (1.39-2.94)
rs7043898 Alelo T	0.002	OR = 1.89 (1.30-2.78)
rs7863183 Alelo T	0.0002	OR = 2.08 (1.47-3.03)
rs13300483 Alelo G	0.0007	OR = 2.33 (1.41-3.70)
rs7028891 Alelo A	0.001	OR = 2.13 (1.41-3.23)
rs911605 Alelo C	0.02	OR = 1.61 (1.09-2.44)
rs10982445 Alelo T	0.003	OR = 1.85 (1.27-2.70)
rs5003740 Alelo C	0.001	OR = 2.22 (1.41-3.45)
rs1322067 Alelo T	0.01	OR = 1.75 (1.19-2.56)
rs7025577 Alelo C	0.003	OR = 1.85 (1.27-2.70)
rs3181201 Alelo G	0.006	OR = 1.82 (1.23-2.70)
rs3181200 Alelo G	0.008	OR = 1.79 (1.20-2.63)
rs2974 Alelo A	0.008	OR = 1.79 (1.20-2.63)

Fava *et al.*

2014

<i>TNFSF8 / TNFSF15</i>	9q33 / 9q32	Baseado em Famílias	Associação	224 RT1 132 Sem RT1	Vietamita	Fator de Risco para RT1	rs2295800	0.005	OR = 1.85 (1.27-2.70)	Fava <i>et. al.</i>	2014
							Alelo T				
							rs3181374	0.02	OR = 1.69 (1.15-2.50)		
							Alelo A				
							rs1126711	0.01	OR = 1.72 (1.18-2.56)		
							Alelo T				
							rs3181372	0.003	OR = 1.89 (1.27-2.70)		
							Alelo T				
							rs3181367	0.003	OR = 1.89 (1.28-2.78)		
							Alelo G				
							rs3181195	0.01	OR = 1.82 (1.20-2.70)		
							Alelo G				
							rs1322054	0.004	OR = 1.82 (1.25-2.63)		
							Alelo A				
							rs12337739	0.007	OR = 1.82 (1.22-2.70)		
Alelo T											
rs1322056	0.005	OR = 1.79 (1.23-2.56)									
Alelo A											
rs1555457	0.004	OR = 2.13 (1.35-3.33)									
Alelo C											
rs4978611	0.004	OR = 1.85 (1.25-2.70)									
Alelo A											
rs3789879	0.006	OR = 1.79 (1.22-2.63)									
Alelo T											
rs4979472	0.007	OR = 1.75 (1.20-2.56)									
Alelo T											
rs1006026	0.02	OR = 1.69 (1.12-2.50)									
Alelo T											
rs2075533	0.004	OR = 1.82 (1.25-2.63)									
Alelo C											
rs3181348	0.003	OR = 1.85 (1.30-2.70)									
Alelo G											
rs1322060	0.03	OR = 1.69 (1.12-2.56)									
Alelo G											
rs927375	0.006	OR = 1.82 (1.22-2.63)									
Alelo C											



TNFSF8 / TNFSF15	9q33 / 9q32	Caso-Controlle	Associação	374 RT1 384 Sem RT1	Brasileira	Fator de Risco para RT1	rs10982385	0.06	ND	Fava et. al.	2014
							Alelo C				
							rs10982445	0.04	OR = 1.32 (1.01 - ∞)		
							Alelo T				
							rs1322067	0.01	OR = 1.52 (1.11 - ∞)		
							Alelo T				
							rs7025577	0.04	OR = 1.33 (1.02 - ∞)		
							Alelo C				
							rs3181200	0.07	ND		
							Alelo G				
							rs2295800	0.07	ND		
							Alelo T				
							rs3181374	0.048	OR = 1.31 (1.00 - ∞)		
							Alelo A				
							rs1126711	0.049	OR = 1.31 (1.00 - ∞)		
							Alelo T				
							rs3181372	0.02	OR = 1.38 (1.06 - ∞)		
Alelo T											
rs3181367	0.03	OR = 1.36 (1.04 - ∞)									
Alelo G											
rs3181195	0.04	OR = 1.22 (1.00 - ∞)									
Alelo G											
rs1322054	0.02	OR = 1.38 (1.06 - ∞)									
Alelo A											
rs12337739	0.02	OR = 1.40 (1.07 - ∞)									
Alelo T											
rs1322056	0.03	OR = 1.36 (1.04 - ∞)									
Alelo A											
rs1555457	0.03	OR = 1.37 (1.03 - ∞)									
Alelo C											
rs4978611	0.04	OR = 1.32 (1.01 - ∞)									
Alelo A											
rs3789879	0.049	OR = 1.31 (1.00 - ∞)									
Alelo T											
rs4979472	0.04	OR = 1.34 (1.03 - ∞)									
Alelo T											

<i>TNFSF8 / TNFSF15</i>	9q33 / 9q32	Caso-Control	Associação	374 RT1 384 Sem RT1	Brasileira	Fator de Risco para RT1	rs1006026 Alelo T	0.02	OR = 1.26 (1.05 - ∞)	Fava <i>et. al.</i>	2014
							rs2075533 Alelo C	0.046	OR = 1.32 (1.00 - ∞)		
							rs3181348 Alelo G	0.01	OR = 1.43 (1.09 - ∞)		
		rs10982445 Alelo T	0.003	OR = 1.31 (1.09 - 1.56)							
		rs1322067 Alelo T	0.007	OR = 1.28 (1.07 - 1.53)							
		rs7025577 Alelo C	0.003	OR = 1.31 (1.10 - 1.57)							
		rs3181374 Alelo A	0.009	OR = 1.28 (1.06 - 1.54)							
		rs1126711 Alelo T	0.009	OR = 1.28 (1.06 - 1.53)							
		rs3181372 Alelo T	0.002	OR = 1.33 (1.11 - 1.60)							
		rs3181367 Alelo G	0.002	OR = 1.33 (1.11 - 1.59)							
		rs3181195 Alelo G	0.005	OR = 1.31 (1.08 - 1.58)							
		rs1322054 Alelo A	0.002	OR = 1.34 (1.12 - 1.60)							
		rs12337739 Alelo T	0.003	OR = 1.32 (1.10 - 1.58)							
		rs1322056 Alelo A	0.002	OR = 1.32 (1.10 - 1.58)							
rs1555457 Alelo C	0.0007	OR = 1.59 (1.22 - 2.08)									
rs4978611 Alelo A	0.005	OR = 1.30 (1.08 - 1.56)									
rs3789879 Alelo T	0.006	OR = 1.29 (1.08 - 1.55)									
rs4979472 Alelo T	0.003	OR = 1.32 (1.10 - 1.57)									

TNFSF8 / TNFSF15	9q33 / 9q32	Caso-Control	Associação	Análise Combinada	Vietnamita / Brasileira	Fator de Risco para RT1	rs1006026	0.003	OR = 1.32 (1.10 - 1.59)	Fava <i>et.</i> <i>al.</i>	2014
							Alelo T				
							rs2075533	0.006	OR = 1.29 (1.08 - 1.54)		
							rs3181348	0.001	OR = 1.35 (1.13 - 1.61)		
							Alelo G				

**Lista de Abreviações:** Confidence Interval (CI); Não Disponível (ND); Genome-Wide Association Studies (GWAS); Estados Reacionais (ER); Odds Ratio (OR); Reação do Tipo 1 (RT1); Reação do Tipo 2 (RT2).

**ANEXO I – EDITAL CHAMADA 04/2013 – PROGRAMA PESQUISA PARA O  
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – FUNDAÇÃO ARAUCÁRIA: GESTÃO  
COMPARTILHADA EM SAÚDE (PPSUS)**

## Projeto

### 1. Proposta/Inscrição

<b>Edital:</b>	04/2013 Programa Pesquisa para o Sistema Único de Saúde: Gestão Compartilhada em Saúde PPSUS Edição 2012
<b>Título:</b>	Desenvolvimento de sistema bayesiano para previsão da ocorrência dos estados reacionais da hanseníase aplicável no Sistema Único de Saúde
<b>Protocolo:</b>	41617.433.32610.10092013
<b>Coordenador:</b>	Marcelo Távora Mira
<b>E-mail:</b>	m.mira@pucpr.br
<b>Área de Conhecimento 1:</b>	Ciências Biológicas » Genética » Genética Humana e Médica
<b>Área de Conhecimento 2:</b>	
<b>Área de Conhecimento 3:</b>	
<b>Instituição Executora:</b>	PUC PR - Pontifícia Universidade Católica do Paraná
<b>Unidade Executora:</b>	[Paraná/PR] Campus Curitiba
<b>Início Previsto:</b>	21/11/2013
<b>Duração:</b>	24 Meses
<b>Cotação do Dólar:</b>	0,00

#### 1.1. Arquivos

Nome	Tipo
Anexo I (PPSUS).pd...	Anexo I (PPSUS)
Anexo II (PPSUS).p...	Anexo II (PPSUS)
Anexo III (PPSUS)....	Anexo III (PPSUS)

### 2. Plano de Apresentação de Proposta/Inscrição:

#### 2.1. Resumo da Proposta/Inscrição de Projeto:

A hanseníase é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium leprae* que compromete as fibras neurais, produzindo a diminuição ou perda da sensibilidade, da lubrificação cutânea e da força muscular, podendo resultar no desenvolvimento de incapacidades permanentes. Segundo dados de 2012 da Organização Mundial da Saúde (OMS), 16 países concentram 93% dos casos de hanseníase no mundo. Dentre esses, o Brasil, com 30.298 novos casos, ocupa a segunda posição, atrás apenas da Índia. Ainda, de 2.599 casos de hanseníase em crianças diagnosticados nas Américas no período, 2.491 (95,8%) foram notificados no Brasil, indicando transmissão ativa da doença. Atualmente, tratamento poliquimioterápico altamente eficaz é fornecido gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) a todos os indivíduos diagnosticados com hanseníase. Porém, durante e mesmo após o tratamento, cerca de 30% dos pacientes desenvolvem uma das duas formas de Estados Reacionais (ER), episódios extremos de ativação de resposta imune que exigem diagnóstico e tratamento imediato. Hoje, os ER são a principal causa da ocorrência de incapacidades associadas à doença – portanto, prever sua ocorrência, no momento do diagnóstico da hanseníase, pode ter grande impacto sobre a qualidade de vida do paciente. Embora intensa pesquisa básica e clínica tenha levado à identificação de vários fatores de risco clínicos e moleculares para a ocorrência de ER, a combinação sistemática

destes dados em um sistema aplicável nos programas de controle da doença ainda é limitada. O objetivo deste estudo é utilizar ferramentas de inteligência artificial no desenvolvimento de uma plataforma de previsão de risco de ocorrência de ER, a partir de dados clínicos, demográficos e genéticos do paciente, aplicável no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS). Como resultado principal, esperamos produzir um sistema informatizado de fácil utilização pelos profissionais da atenção primária do SUS, que permita a identificação de pacientes recém diagnosticados com hanseníase e com alto risco de desenvolver ER; estes indivíduos serão candidatos a monitoramento prioritário a fim de se detectar precocemente a ocorrência de ER, levando assim a um tratamento imediato e à redução do impacto da ocorrência destes agressivos episódios, com forte impacto sobre a qualidade de vida do paciente, sobre a eficiência dos programas de controle da hanseníase e, em última análise, sobre o Sistema Único de Saúde.

## **2.2. Palavras-Chave:**

Hanseníase, Estados Reacionais, Redes Bayesianas, Sistema Único de Saúde, Inteligência Artificial

## **2.3. Síntese do Projeto:**

### **2.4. Objetivos Gerais:**

O objetivo geral deste estudo é desenvolver e testar um sistema de inteligência artificial, baseado em redes bayesianas, de previsão do risco de um paciente diagnosticado com hanseníase desenvolver estados reacionais, a partir de dados clínicos, demográficos e genético-moleculares. Nossos objetivos específicos são:

1. Selecionar e genotipar, nas amostras populacionais em estudo, painéis de marcadores genéticos a fim de capturar totalmente a informação dos genes IL6, NOD2, TLR1 associados à ocorrência de estados reacionais em hanseníase;
2. Identificar e obter dados de variáveis clínicas e demográficas associadas com a ocorrência de ER nas amostras populacionais em estudo;
3. Desenvolver sistema Bayesiano de Inteligência Artificial, utilizando-se dados de uma amostra populacional composta por indivíduos afetados com hanseníase, acompanhados prospectivamente para a ocorrência de ER;
4. Avaliar o sistema desenvolvido em "3", utilizando-se uma amostra populacional independente;
5. Testar a aplicabilidade do sistema no Ambulatório de Hanseníase da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba/PR, vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS);

### **2.5. Metodologia:**

#### Populações de Estudo

A base de dados primária a ser utilizadas neste projeto é formada por 409 pacientes diagnosticados com hanseníase no Centro de Referência em Diagnóstico e Terapêutica, da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, entre Fevereiro de 2006 e Março de 2008. Uma descrição completa da população de estudo está publicada em (6). Para testar o sistema desenvolvido, será utilizada uma segunda amostra populacional independente, formada por 411 pacientes do Instituto Lauro de Souza de Lima, da cidade de Bauru, São Paulo.

#### Análise Genética

O DNA utilizado nas análises será obtido a partir de sangue total. O sangue coletado será centrifugado e a camada leucocitária (buff-coat) separada para extração do DNA, segundo o protocolo de salting-out para extração rápida do DNA genômico (19).

Os genes IL6, NOD2, TLR1 foram selecionados para inclusão nesta fase de desenvolvimento do sistema, com base em estudos de associação entre variantes genéticas e ocorrência de ER previamente publicados. Marcadores do tipo TagSNPs dos genes em estudo foram selecionados levando em consideração a estrutura de desequilíbrio de ligação (LD) dos respectivos loci, conforme disponível no banco de dados público HapMap. Foram considerados marcadores independentes aqueles que, em uma análise pareada, apresentaram um grau de DL inferior a 0,8, conforme estimado pelo parâmetro  $r^2$ . Para validação por frequência, marcadores deveriam apresentar uma frequência alélica mínima (FAM) de 0,05%. O número total de marcadores foi definido pela extensão da região genômica sob investigação e cobertura total dos genes selecionados. Todos os marcadores serão genotipados em plataforma ABI TaqMan 7500 de discriminação alélica baseada em fluorescência.

#### Construção das Redes Bayesianas

As RB serão construídas utilizando-se a Shell Netica, desenvolvida pela Norsys Software Corporation, conforme orientação descrita pelo desenvolvedor. Em resumo, serão colocados ao centro os elementos (nós) entendidos como condicionados, a partir dos quais partirão os arcos dirigidos até os elementos (nós) condicionantes. Para processamento dos dados será utilizado o programa Microsoft Excel. Os atributos nesta classe serão formados por

dados clínicos e genéticos (marcadores), sendo um dos atributos, estado reacional, o fenômeno de interesse para a mineração de dados (descoberta de conhecimento), denominado "atributo classe", ou "meta".

Infra-Estrutura Disponível:

O presente projeto está baseado no Núcleo de Investigação Molecular Avançada (NIMA) do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), e conta com a parceria do Laboratório de Informática em Saúde (LAIS), do Laboratório de Sistemas Inteligentes (DCAM – LASIN – PPGIa) – todos localizados nas dependências do campus Curitiba da Pontifícia Universidade Católica do Paraná – além do ambulatório de hanseníase da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba.

### 2.6. Resultados Esperados:

Estudo piloto envolvendo um pequeno número de marcadores genéticos do gene IL6 – um dos alvos deste estudo – na amostra populacional de Goiânia já foi realizado, e resultou no desenvolvimento de sistema capaz de prever o risco de ocorrência de ER em pacientes hansenianos com 90% de sensibilidade e 60% de especificidade (dados preliminares, não publicados). Este resultado preliminar foi grande motivador da presente proposta de expansão do estudo, com a inclusão de dados genéticos complementares relativos ao gene IL6 e os outros dois genes de estudo (TLR1 e NOD2), além da inclusão de uma amostra populacional independente – esta expansão permitirá a incorporação de dados moleculares complementares, bem como o ajuste fino do sistema através de processos de treinamento de máquina. Entendemos que um dos méritos desta proposta é tornar a utilização de dados de ciência básica e clínica, frequentemente distantes da prática médica primária, acessível ao profissional da atenção básica em saúde. Assim, esperamos obter, como produto final do projeto, um sistema informatizado de fácil utilização destes profissionais, capaz de identificar portadores de hanseníase com risco aumentado para o desenvolvimento de ER. Estes pacientes, além de monitorados durante o tratamento, seriam cuidadosamente orientados e acompanhados para a ocorrência de ER, visando a detecção e tratamento precoce destes eventos, minimizando assim o desenvolvimento das consequências deletérias permanentes associadas aos ER. Se bem sucedida nesta tentativa de conversão de dados científicos em aplicação direta, a iniciativa poderá levar a um imediato impacto positivo sobre a qualidade de vida do paciente portador de hanseníase, bem como sobre a eficácia dos programas de controle da hanseníase nacional e locais e, finalmente, sobre a eficácia e custo do Sistema Único de Saúde.

### 3. Abrangência

Estado Sigla	Estado	Município
GO	Goiás	Goiania
MT	Mato Grosso	Rondonopolis
PR	Paraná	Curitiba
SP	São Paulo	Bauru

### 4. Licenças

### 5. Recursos

#### 5.1. Recursos Solicitados à Araucaria:

Elementos de Despesas	R\$	US\$
Diárias	0,00	0,00
Hospedagem/Alimentação	0,00	0,00
Material de Consumo	29.866,04	0,00
Passagens	0,00	0,00
Pessoal	0,00	0,00
Encargos	0,00	0,00
Bolsas	0,00	0,00
Outros Serviços de Terceiros	0,00	0,00
Equipamentos e Material Permanente	14.968,08	0,00
<b>Total</b>	<b>44.834,12</b>	<b>0,00</b>

Valor total solicitado em Reais: R\$ 44.834,12  
Quarenta e Quatro Mil e Oitocentos e Trinta e Quatro Reais e Doze Centavos

**5.2. Recursos Solicitados a Outras Fontes, Parcerias e/ou Contrapartida da(s) Instituição(ões) Envolvida(s):**

Entidade	Tipo	Valor	Descrição
----------	------	-------	-----------

**6. Equipe****6.1. Membros do Projeto:**

Ord	Nome	Instituição	Função
1	Marcelo Távora Mira	APC/PUC-PR	Coordenador(a)
2	Rafael Saraiva de Andrade Rodrigues		Colaborador(a) / Aluno(a) de Mestrado
3	Claudia Maria Cabral Moro Barra	APC/PUC-PR	Colaborador(a) / Aluno(a) de Doutorado
4	Julio Cesar Nievola	APC/PUC-PR	Co-orientador(a)

**6.2. Atividades:**

**Atividade (A-1):** Genotipagem dos marcadores genéticos para os genes candidatos dos estados reacionais da hanseníase

**Início:** 1 **Duração:** 7 Mês(es)

**C. H. S.:** 40 Horas

**Membros:** Marcelo Távora Mira [Responsável]

**Atividade (A-2):** Análise genética

**Início:** 7 **Duração:** 3 Mês(es)

**C. H. S.:** 40 Horas

**Membros:** Marcelo Távora Mira [Responsável]

**Atividade (A-3):** Organização e processamento dos dados clínicos e genéticos no NETICA

**Início:** 10 **Duração:** 6 Mês(es)

**C. H. S.:** 40 Horas

**Membros:** Marcelo Távora Mira [Responsável], Claudia Maria Cabral Moro Barra, Julio Cesar Nievola

**Atividade (A-4):** Análise e interpretação dos resultados

**Início:** 16 **Duração:** 4 Mês(es)

**C. H. S.:** 40 Horas

**Membros:** Marcelo Távora Mira [Responsável], Claudia Maria Cabral Moro Barra, Julio Cesar Nievola

**Atividade (A-5):** Teste do sistema nas amostras populacionais independentes

**Início:** 20 **Duração:** 2 Mês(es)

**C. H. S.:** 40 Horas

**Membros:** Marcelo Távora Mira [Responsável], Claudia Maria Cabral Moro Barra, Julio Cesar Nievola

**Atividade (A-6):** Submissão e publicação dos resultados

**Início:** 22 **Duração:** 2 Mês(es)

**C. H. S.:** 40 Horas

**Membros:** Marcelo Távora Mira [Responsável], Claudia Maria Cabral Moro Barra, Julio Cesar Nievola

**6.3. Cronograma:**

A/M	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
A-1	X	X	X	X	X	X	X																		
A-2							X	X	X																





Diárias	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Hospedagem/Alimentação	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Material de Consumo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Passagens	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Outros Serviços de Terceiros	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
- Pessoa Física	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
- Pessoa Jurídica	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Equip. e Material Permanente	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Bolsas	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Total	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

#### 8. Diárias

Ord	Localidade	Qtde	Custo Unitário	Custo Total	Mês	Justificativa
-----	------------	------	----------------	-------------	-----	---------------

#### 9. Hospedagem/Alimentação

Ord	Localidade	Qtde	Custo Unitário	Custo Total	Mês
-----	------------	------	----------------	-------------	-----

#### 10. Materiais de Consumo

Ord	Especificação	Qtde	Unidade	Custo Unitário	Custo Total	Mês	Justificativa
1	Álcool Etilico Absoluto 99,8% PA, 1L	1	Unidade(s)	R\$ 45,00	R\$ 45,00	1	
2	Atualização do software da plataforma de genotipagem ABI 7500	1	Unidade(s)	R\$ 2.880,04	R\$ 2.880,04	1	
3	Igepal® CA-630, Fr c/ 100 mL 100ML	1	Unidade(s)	R\$ 190,00	R\$ 190,00	1	
4	MicroAmp® Optical Adhesive Film 25 adesivos	5	Unidade(s)	R\$ 325,00	R\$ 1.625,00	1	
5	MicroAmp® Optical 96-well Reaction Plate	11	Unidade(s)	R\$ 338,00	R\$ 3.718,00	1	
6	Microtubo de centrifuga 1,7mL, 500 peças	4	Unidade(s)	R\$ 50,00	R\$ 200,00	1	
7	Ponteiras 0,5-10UL, tipo universal,1000 peças	10	Unidade(s)	R\$ 52,00	R\$ 520,00	1	
8	Ponteiras 100-1000UL, tipo universal,1000 peças	5	Unidade(s)	R\$ 56,00	R\$ 280,00	1	
9	Ponteiras 1-200UL, tipo universal, 1000 peças	4	Unidade(s)	R\$ 52,00	R\$ 208,00	1	
10	TaqMan® Genotyping Master Mix (2X)	2	Unidade(s)	R\$ 2.425,00	R\$ 4.850,00	1	
11	TaqMan Pre-Designed SNP Genotyping Assays	10	Unidade(s)	R\$ 1.502,00	R\$ 15.020,00	1	
12	Tubo de centrifugação, volume 50mL, tipo falcon	6	Unidade(s)	R\$ 55,00	R\$ 330,00	1	

#### 11. Passagens

Ord	Trecho	Tipo	Qtde	Custo Unitário	Custo Total	Justificativa
-----	--------	------	------	----------------	-------------	---------------

#### 12. Serviços de Terceiros

Ord	Especificação	Custo Total	Mês	Justificativa
-----	---------------	-------------	-----	---------------

### 13. Materiais Permanentes

Ord	Especificação	Qtde	Custo Unitário	Custo Total	Mês	Justificativa
1	Computador Dell precision T7600 com Processador Intel® Xeon®, com placa controladora CPU	1	R\$ 14.968,08	R\$ 14.968,08	1	

### 14. Pessoal

Ord	Função	Formação Profissional	Perfil Desejado	Custo Total	Mês	Justificativa
-----	--------	-----------------------	-----------------	-------------	-----	---------------

### 15. Bolsas

Modalidade	Qtd	Duração	Custo Unitário	Custo Mensal	Custo Total	Área de Atuação
------------	-----	---------	----------------	--------------	-------------	-----------------

### 16. Encargos

Ord	Especificação	Custo Total	Justificativa
-----	---------------	-------------	---------------

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Assinatura do Proponente

**ANEXO II – APROVAÇÃO DO ESTUDO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
DA PUCPR**



Comitê de Ética  
em Pesquisa da  
PUCPR

ASSOCIAÇÃO PARANAENSE  
DE CULTURA - PUCPR



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Previsão da Ocorrência dos Estados Reacionais da Hanseníase Baseada em Redes Bayesianas

**Pesquisador:** Marcelo Távora Mira

**Área Temática:** Genética Humana:

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

**Versão:** 2

**CAAE:** 55141915.8.1001.0020

**Instituição Proponente:** Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.722.447

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo que foi desenhado como seguimento de um estudo anterior, intitulado "Estudo de Marcadores Genéticos e Imunológicos de Progressão Clínica e Susceptibilidade aos Estados Reacionais da Hanseníase", aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP)/Universidade Federal de Goiás– Of. nº119/2005 –e na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP – Anexo) – Parecer nº650/2006 de 19 de Junho de 2006. A fim de ampliar o poder de análise deste estudo inicial, instituições parceiras foram contatadas pela equipe deste projeto e convidadas a participar, através da cessão de bancos de dados de pacientes portadores de hanseníase, criados no contexto de estudos anteriores, e que contivessem as informações sócio-demográficas e clínicas

**Endereço:** Rua Imaculada Conceição 1155

**Bairro:** Prado Velho

**CEP:** 80.215-901

**UF:** PR **Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3271-2103

**Fax:** (41)3271-2103

**E-mail:** nep@pucpr.br



Comitê de Ética  
em Pesquisa da  
PUCPR

ASSOCIAÇÃO PARANAENSE  
DE CULTURA - PUCPR



Continuação do Parecer: 1.722.447

necessárias para compor as análises previstas. Todos os bancos de dados incluídos neste estudo foram também obtidos no contexto de estudos anteriores, aprovados pelos CEP pertinentes.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

O objetivo primário deste estudo é desenvolver e testar um sistema baseado em redes bayesianas de apoio à previsão de risco de um paciente diagnosticado com hanseníase desenvolver estados reacionais, integrando dados clínicos, demográficos e genético-moleculares; Selecionar e genotipar, em uma amostra populacional recrutada na cidade de Goiânia, painéis de marcadores genéticos a fim de capturar totalmente a informação dos genes NOD2, TLR1 e TLR2 previamente associados à ocorrência de estados reacionais em hanseníase; Selecionar e genotipar, em amostras populacionais recrutadas na cidade de Bauru e Rondonópolis, painéis de marcadores genéticos a fim de capturar totalmente a informação dos genes IL6, NOD2, TLR1 e TLR2 previamente associados à ocorrência de estados reacionais em hanseníase; Identificar e obter dados de variáveis clínicas e demográficas nas amostras populacionais em estudo; Desenvolver sistema bayesiano de apoio a previsão de risco, utilizando-se dados de quatro amostras populacionais compostas por indivíduos afetados com hanseníase, acompanhados prospectivamente para a ocorrência de ER; Avaliar o sistema desenvolvido no objetivo anterior, utilizando-se uma quinta amostra populacional independente.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos previstos e preservados. Benefícios previstos

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante com objetivos claros e metodologia adequada

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

TCUD apresentado

#### **Recomendações:**

Sem recomendações

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto atende os requisitos éticos necessários para a sua realização

**Endereço:** Rua Imaculada Conceição 1155

**Bairro:** Prado Velho

**CEP:** 80.215-901

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3271-2103

**Fax:** (41)3271-2103

**E-mail:** nep@pucpr.br

Continuação do Parecer: 1.722.447

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Lembramos aos senhores pesquisadores que, no cumprimento da Resolução 466/12, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) deverá receber relatórios anuais sobre o andamento do estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, para conhecimento deste Comitê. Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do estudo. Eventuais modificações ou ementas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP-PUCPR de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificado e as suas justificativas. Se a pesquisa, ou parte dela for realizada em outras instituições, cabe ao pesquisador não iniciá-la antes de receber a autorização formal para a sua realização. O documento que autoriza o início da pesquisa deve ser carimbado e assinado pelo responsável da instituição e deve ser mantido em poder do pesquisador responsável, podendo ser requerido por este CEP em qualquer tempo.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_615494.pdf	12/09/2016 09:56:51		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Comite_de_Etica_Finalizado.PDF	12/09/2016 09:55:54	Marcelo Távora Mira	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Assinada.pdf	12/09/2016 09:54:57	Marcelo Távora Mira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_Compromisso_de_Utilizacao_de_Dados.PDF	05/04/2016 14:30:13	Marcelo Távora Mira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Parecer_Pesquisador.pdf	24/10/2015 18:09:11	Marcelo Távora Mira	Aceito
Outros	Goiania.pdf	24/10/2015 18:06:54	Marcelo Távora Mira	Aceito
Outros	Brasilia.pdf	24/10/2015 18:06:39	Marcelo Távora Mira	Aceito
Outros	Bauru.pdf	24/10/2015 18:04:23	Marcelo Távora Mira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_Samira.pdf	24/10/2015 17:58:40	Marcelo Távora Mira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_Mariane.pdf	24/10/2015 17:57:56	Marcelo Távora Mira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_Ana_Carla.pdf	24/10/2015 17:57:33	Marcelo Távora Mira	Aceito

**Endereço:** Rua Imaculada Conceição 1155  
**Bairro:** Prado Velho **CEP:** 80.215-901  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3271-2103 **Fax:** (41)3271-2103 **E-mail:** nep@pucpr.br



Comitê de Ética  
em Pesquisa da  
PUCPR

ASSOCIAÇÃO PARANAENSE  
DE CULTURA - PUCPR



Continuação do Parecer: 1.722.447

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CURITIBA, 12 de Setembro de 2016

---

**Assinado por:**  
**NAIM AKEL FILHO**  
(Coordenador)

**Endereço:** Rua Imaculada Conceição 1155

**Bairro:** Prado Velho

**CEP:** 80.215-901

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3271-2103

**Fax:** (41)3271-2103

**E-mail:** nep@pucpr.br



**ANEXO III – ARTIGO PUBLICADO – *CLINICS IN DERMATOLOGY***



## Genetics of leprosy: Expected and unexpected developments and perspectives



Monica E.D. Sauer, BPharm, PhD candidate<sup>a,1</sup>, Heloisa Salomão, BPharm, MS<sup>a,1</sup>,  
Geovana B. Ramos, BPharm, PhD candidate<sup>a</sup>,  
Helena R.S. D`Espindula, BPharm, MS candidate<sup>a</sup>,  
Rafael S.A. Rodrigues, BPharm, PhD candidate<sup>a</sup>,  
Wilian C. Macedo, BPharm, MS<sup>a</sup>, Renata H.M. Sindeaux, PhD<sup>b</sup>, Marcelo T. Mira, PhD<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup>Group for Advanced Molecular Investigation, Graduate Program in Health Sciences, School of Medicine, Pontifical Catholic University of Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil

<sup>b</sup>School of Health and Biological Sciences, Pontifical Catholic University of Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil

**Abstract** A solid body of evidence produced over decades of intense research supports the hypothesis that leprosy phenotypes are largely dependent on the genetic characteristics of the host. The early evidence of a major gene effect controlling susceptibility to leprosy came from studies of familial aggregation, twins, and Complex Segregation Analysis. Later, linkage and association analysis, first applied to the investigation of candidate genes and chromosomal regions and more recently, to genome-wide scans, have revealed several leukocyte antigen complex and nonleukocyte antigen complex gene variants as risk factors for leprosy phenotypes such as disease per se, its clinical forms and leprosy reactions. In addition, powerful, hypothesis-free strategies such as Genome-Wide Association Studies have led to an exciting, unexpected development: Leprosy susceptibility genes seem to be shared with Crohn's and Parkinson's diseases. Today, a major challenge is to find the exact variants causing the biological effect underlying the genetic associations. New technologies, such as Next Generation Sequencing that allows, for the first time, the cost and time-effective sequencing of a complete human genome, hold the promise to reveal such variants. Strategies can be developed to study the functional effect of these variants in the context of infection, hopefully leading to the development of new targets for leprosy treatment and prevention.

© 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.

### Genetics of host susceptibility to infectious diseases

The burden of infectious diseases has been massive throughout history of mankind. Infections have been

responsible for a strong selective pressure; yet, some of them are, still today, major public health problems. Recent advances, such as the development of vaccines and antibiotics, combined with a general increase of the education and socio-economical level of human populations led to an increase of life expectancy, but not to eradication of infectious diseases.<sup>1</sup> To understand this scenario, it is necessary to consider a very complex interplay between environmental (microbial and nonmicrobial) and human

\* Corresponding author. Tel.: +55 (41) 3271-2030; fax: +55 (41) 3271-1657.

E-mail address: m.mira@pucpr.br (M.T. Mira).

<sup>1</sup> These authors share first authorship.

(genetic and nongenetic) factors that determines immunity to infection or its clinical outcome.<sup>1</sup>

A classic feature of human infections is that only a proportion of exposed individuals develop clinical disease.<sup>2</sup> Accumulating evidence suggests that host genetic factors play a particularly important role in controlling susceptibility to these diseases.<sup>3</sup> Some of the most compelling evidence that human genetics does indeed determine the occurrence of infection comes from primary immunodeficiencies (PIDs). The PIDs are typically monogenic (Mendelian) disorders that impair host defense mechanisms and result in predisposition to multiple infectious diseases. The PIDs are responsible for more than 200 known clinical syndromes, at least 100 of which presenting a well-defined molecular genetic basis. Examples of PIDs include mutations in genes encoding proteins of the IL-12/23-IFN- $\gamma$  pathway associated with the Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases syndrome; complement defects associated with *Neisseria sp* invasive disease; X-linked lymphoproliferative disease associated with Epstein-Barr virus infection; mutations in genes *EVER1* or *EVER2* associated with Epidermodyplasia verruciformis; and apolipoprotein L-1 deficiency, associated with trypanosomiasis.<sup>1,4-6</sup>

The profound influence of the genetic make-up of the host over resistance to infection has been investigated in several models. Studies in mice, based on reverse (gene-targeted knock-out and knock-in mutations) and forward genetics (natural mutation and random mutagenesis), have provided important insights into the mechanisms controlling infection and immunity in human, natural conditions.<sup>7</sup> In human genetics, epidemiologic studies of adopted individuals showed that predisposition to infection were largely inherited, paradoxically, even more than diseases associated with less obvious environmental risk factors, such as cancer.<sup>1,8</sup> Studies comparing concordance rates between monozygotic and dizygotic twins have provided powerful evidence for the existence of a host genetic background controlling susceptibility to different infectious diseases.<sup>1</sup> Finally, several genes have been associated with diseases such as AIDS (*HLA*, *MICA*, *PSORS1 C3*, *KIR*, and *CCR5*); hepatitis B (genes *HLA*); tuberculosis (*MBL*, *VDR*, *NRAMP1*, genes *HLA*); malaria (*HBB*, *SCO1*, *DDC*); and meningococcal disease (*CFH*).<sup>5,9,10</sup>

In this context, leprosy presents as a very good model for the study of genetic predisposition to infection: *Mycobacterium leprae*, the etiologic agent, is known for its limited diversity between strains of different locations<sup>11,12</sup>; this near clonal characteristic, together with the observation of a wide range of leprosy clinical phenotypes, strongly suggests that most of the disease variability, including susceptibility to leprosy per se, is dependent upon the genetic background of the host.<sup>13</sup>

## Genetics of leprosy

Today, it is widely accepted that the exposure to *M leprae* is necessary but not sufficient to trigger the outcome of the disease, and different sets of genes modify host susceptibility

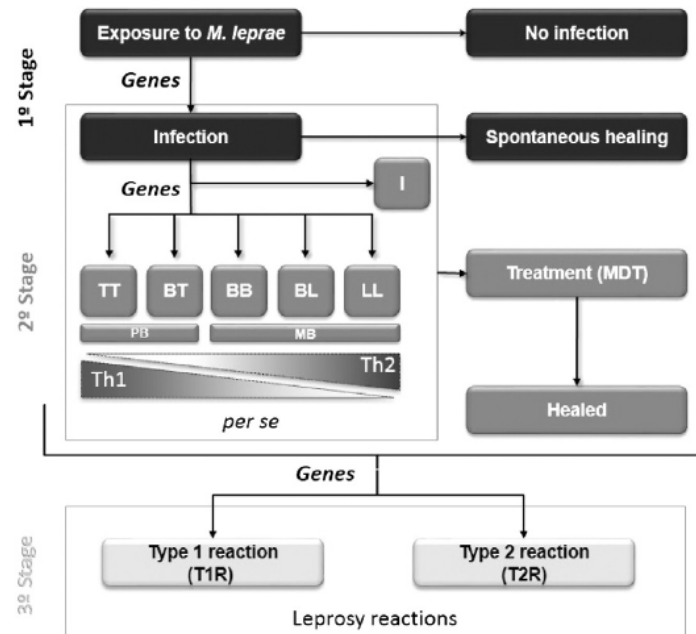
to leprosy in three different stages, namely: (i) the control of infection per se, that is, the disease regardless of its clinical form manifestation; (ii) after the infection is established, the definition of different clinical forms of the disease; and (iii) the risk of developing leprosy reactions (Figure 1).

Observational studies indicate the presence of a familial component to susceptibility to the leprosy,<sup>14</sup> as well as increased concordance rates of disease per se and its clinical forms among monozygotic compared with dizygotic twins.<sup>15,16</sup> In addition, several Complex Segregation Analyses have been performed for leprosy in different populations,<sup>17-19</sup> aiming to identify the best-fit model of inheritance of the phenotype, given a collection of pedigrees. All of these studies supported a polygenic model of inheritance that includes a major gene effect.

Taken together, these results indicate the existence of a strong genetic component controlling susceptibility to leprosy; however, these observational designs do not provide any information about the exact nature of the genetic factors involved, that is, the identity and number of genes, as well as the genetic variants of these genes, causative of the leprosy phenotypes. For that, molecular studies are necessary, and a vast number of these studies have been conducted over the past decades. As a result, several candidate chromosomal regions and genes have been described, such as the MHC/HLA-linked genes of class I and II, *TNFA*, *LTA*, *MICA*, *MICB*, as well as non-HLA genes, such as *CCDC122*, *IFNG*, *IL10*, *IL12 B*, *IL23 R*, *KIR*, *LACC1* (formerly *C13 orf31*), *LTA4 H*, *LRRK2*, *MRC1*, *NOD2*, *PARK2/PACRG*, *RIPK2*, *SLC11A1* (formerly *NRAMP1*), *TAP*, *TLR*, *TNFSF15*, and *VDR*. Among these, a few candidates have been consistently replicated by independent studies and/or successfully investigated by functional studies. A brief summary of selected genes is presented in Table 1 and expanded next.

## Major histocompatibility complex genes

The major histocompatibility complex (MHC), in humans known as the leukocyte antigen complex (HLA), is a cluster of highly polymorphic genes contained within a 3.6 megabase (Mb) interval located on chromosome 6p21. Most of these genes encode for proteins that are essential players in the processing and binding of antigenic peptides during the immune response. The HLA region is organized in 3 classes: HLA class I contains subclasses HLA-A, -B and -C, which present antigenic peptides of intra-cellular origin to CD8+ T cells; HLA class II includes subclasses HLA-DR, -DQ, -DM, and -DP, that primarily bind peptides of extra-cellular origin and present them to CD4+T cells, and HLA class III contains genes coding for cytokines, such as tumor necrosis factor alpha (TNFA) and lymphotoxin alpha (LTA), for enzymes involved in steroid synthesis, for heat-shock proteins and for other intermediates of the immune response mechanisms.<sup>20</sup>



**Fig. 1** A schematic stage model of genetic susceptibility to leprosy. The exposure to the mycobacteria does not always result in infection. In an initial stage, a first group of genes confers susceptibility to infection (leprosy *per se*). Among the individuals who develop the disease, a second group of genes determines the type of host immune response and subsequent leprosy subtype. Finally, a third group of genes confers the risk of developing leprosy reactions. TT: Tuberculoid-tuberculoid, BT, Borderline-tuberculoid; BB, Borderline-borderline; BL, Borderline-lepromatous; LL, Lepromatous-lepromatous; I, Indeterminate; PB, Paucibacillary; MB, Multibacillary; Th1, T-helper 1; Th2, T-helper 2; MDT, Multidrug therapy.

The crucial role of the HLA region in immune response regulation makes it the most exhaustively studied genomic candidate region in infection.<sup>21</sup> It seems reasonable to assume a particularly important role for HLA genes in leprosy, given that clinical manifestation of the disease depends on the type of immune response shown by the host. The exchanges between Th1 and Th2 types of immune response may be partially controlled by a mechanism of antigen presentation involving HLA molecules.<sup>22</sup> A large number of linkage and association studies reported the involvement of HLA alleles and haplotypes as important genetic factors controlling susceptibility to leprosy. In particular, HLA-DR alleles have been consistently associated with leprosy:<sup>23</sup> Several studies reported an association of the HLA-DR2 alleles HLA-DRB1\*04, DRB1\*10, DRB1\*12, DRB1\*15, and DRB1\*16 with susceptibility or resistance to leprosy in populations around the world.<sup>24–30</sup> In addition, HLA-DR3 alleles were also found to be associated with leprosy susceptibility in two different populations.<sup>31,32</sup>

HLA class I has been also intensively studied in leprosy, and HLA-A\*2, A\*11, B\*40, and C\*7 are some examples of alleles detected more often among leprosy cases compared with unaffected controls.<sup>33</sup> A recent study performed a high-resolution association scan of a 1.9 Mb region in the HLA complex in a Vietnamese population, followed by step-wise replication in an

independent sample from Vietnam and a sample from North India. The result was the identification of eight intergenic HLA class I region single nucleotide polymorphisms (SNPs) as novel genetic risk factors for leprosy *per se*, particularly implicating the HLA-C in leprosy susceptibility.<sup>34</sup>

There is cumulative evidence that class III genes *TNFA* and *LTA* are involved in the immune response against leprosy.<sup>35</sup> *TNFA* encodes TNF- $\alpha$ , a proinflammatory and immunostimulatory cytokine that belongs to the TNF superfamily. This cytokine is involved in the regulation of a wide spectrum of biological processes, including the modulation of innate and adaptive immune responses. It is mainly secreted by macrophages, and functions as an important modulator of antigen presentation, through class II molecules, and cytokine production necessary for effective leukocyte response. In leprosy, a large body of functional experimental data indicates that TNF- $\alpha$  plays a central role by mediating the protective response to *M. leprae* invasion. Genetic studies have consistently indicated that *TNFA* variants can influence leprosy phenotypes.<sup>36,37</sup> Recently, a large association study involving 4 population samples and more than 2500 individuals, followed by a meta-analysis, confirmed association between a promoter variant of *TNFA* and leprosy, interestingly, the effect seems to be restricted to the Brazilian samples.<sup>37</sup>

**Table 1** Selected leprosy associated genes replicated in at least two distinct population samples

Official symbol	Official full name	Function
<i>HLA-DRB1</i>	<i>Major histocompatibility complex, class II, DRB1</i>	Heterodimer anchored in the membrane that present antigenic peptides of extra-cellular origin to CD8+ T cells
<i>TNFA</i>	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>	Proinflammatory cytokine
<i>LTA</i>	<i>Lymphotoxin alpha</i>	Proinflammatory cytokine
<i>IL10</i>	<i>Interleukin 10</i>	Anti-inflammatory cytokine
<i>PARK2</i>	<i>Parkinson protein 2, E3 ubiquitin protein ligase</i>	E3 ubiquitin ligase
<i>NOD2</i>	<i>Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2</i>	Cytoplasmic receptor that plays a role in the immune response to intracellular bacterial lipopolysaccharides
<i>RIPK2</i>	<i>Receptor-interacting serine-threonine kinase 2</i>	Member of the receptor-interacting protein (RIP) family of serine/threonine protein kinases
<i>LACC1</i>	<i>Laccase (multicopper oxidoreductase) domain containing 1</i>	Unknown
<i>CCDC122</i>	<i>Coiled-coil domain containing 122</i>	Unknown

LTA is also a member of the TNF superfamily, but compared with TNF- $\alpha$ , much less is known about its function.<sup>35</sup> This cytokine is produced by lymphocytes and forms heterotrimers with lymphotoxin-beta, which anchor lymphotoxin-alpha to the cell surface. LTA signaling has proven important in controlling infection by intracellular pathogens, including *Mycobacterium tuberculosis* and *M leprae* among others.<sup>38,39</sup> Interestingly, it seems that, in leprosy, the *LTA* genetic effect is more pronounced in patients with early onset of disease.<sup>40</sup> A recent study using knockout mice showed that the combination of TNF and LTA are necessary to the formation and maintenance of granulomas in response to *M leprae*: LTA seems to regulate granuloma formation whereas TNF- $\alpha$  is responsible for its integrity.<sup>35,39</sup>

Finally, variants of additional HLA-linked genes, such MICA (MHC class I polypeptide-related sequence A), MICB (MHC class I polypeptide-related sequence B), and TAP (Transporter 1, ATP-binding cassette, sub-family B [MDR/TAP]), have also been described in association with leprosy phenotypes in different populations.<sup>22</sup>

Of note, the interpretation of genetic association studies involving the HLA complex requires caution, due to the close proximity and very high gene density typical of this locus: Once positive association is detected between a leprosy phenotype and an MHC/HLA marker, the challenge is to determine if the causative gene is the one being investigated or another in close proximity to the marker used, a phenomenon called linkage disequilibrium.<sup>22</sup>

## Non-HLA genes

### Interleukin 10

The *Interleukin 10* (*IL10*) gene is located at the 1q31-q32 chromosomal region and encodes for the anti-inflammatory cytokine IL-10, secreted by cells of the monocyte/macrophage

lineage and T-cell subsets such as Type 1 Tr, regulatory T, and T-helper 17.<sup>35,41</sup> The IL-10 exerts its anti-inflammatory actions by blocking the production of proinflammatory cytokines by macrophages and their ability to serve as antigen-presenting or costimulatory cells.<sup>41</sup> More specifically, this cytokine inhibits the production of IL-1, IL-6, and TNF- $\alpha$  in LPS- and IFN- $\gamma$ -activated macrophages.<sup>36,41–43</sup>

High levels of IL-10 are observed in multibacillary/lepromatous leprosy patients compared with paucibacillary/tuberculoid patients and a low TNF- $\alpha$ /IL-10 ratio is correlated to disease progression.<sup>35,42</sup> Genetic epidemiology studies have been consistently reporting association between leprosy and SNPs located at the *IL10* gene.<sup>44–49</sup> The exact reason why *IL10* polymorphisms are associated with leprosy is yet to be cleared. As this cytokine suppress the production of inflammatory mediator and boosts the development of Th2 immunity,<sup>50</sup> it is plausible that these polymorphisms somehow change *IL10* expression, directing the patient towards one of the poles of the leprosy clinical spectrum.

### PARK2/PACRG (Parkinson protein 2, E3 ubiquitin protein ligase/Parkin co-regulated gene)

A genome-wide linkage analysis conducted in a Vietnamese population mapped a leprosy susceptibility locus to chromosome 6q25-27, an effect distributed along the entire leprosy clinical spectrum.<sup>51</sup> In a follow-up study, the same group performed a systematic association scan of the candidate region and found 17 SNPs associated with leprosy susceptibility,<sup>52</sup> 15 of them located in and around the promoter region shared by two genes: *PARK2* and *PACRG*. These results were validated in a separate set of unrelated individuals from Brazil. Later, an independent case-control study found significant association between leprosy and *PARK2/PACRG* SNPs in an Indian population sample; however, the signal did not resist correction for multiple testing.<sup>53</sup> A study conducted in a geographically isolated Croatian community with a well-documented history

of leprosy showed that the protective alleles of two *PARK2* SNPs associated with the disease in Vietnam and Brazil were enriched in this population,<sup>54</sup> suggesting positive selection. More recently, a study involving a Vietnamese and an Indian population sample confirmed the *PARK2/PACRG* effect and revealed that age at diagnosis and differences in linkage disequilibrium patterns across different ethnicities are important for the correct interpretation of these association results.<sup>55</sup> Curiously, association has been also reported between the *PARK2/PACRG* leprosy polymorphisms and typhoid and paratyphoid fever in an Indonesian population.<sup>56</sup> The finding raised the hypothesis that the *PARK2/PACRG* genetic effect would not be specific to infection with *M leprae*, but related to host responses against intracellular parasites.

The *PARK2* gene encodes Parkin, an E3 ubiquitin ligase involved with the ubiquitin-proteasome complex that mediates the targeting of protein substrates for proteasomal degradation.<sup>13</sup> Replicated association between leprosy and *PARK2/PACRG* variants revealed a new ubiquitin-dependent pathway of immunity to infection with *M leprae*, an idea supported by a functional study which demonstrated that proteasome function is important for *M leprae*-induced apoptosis.<sup>57</sup>

### The Genome Wide Association Studies genes

Genome Wide Association Studies (GWAS) are a powerful study design based on extensive coverage of the entire genome with hundreds of thousands of markers, genotyped in one single experiment, that capture the vast majority of common variants in the genome sequence.<sup>58,59</sup> The genotyping data are then used in association testing that, if performed in samples large enough to achieve an adequate statistical power, allows for the identification of very small genetic effects, without the need of a previous hypothesis. The first GWAS on leprosy included 491,883 SNPs genotyped in 706 cases and 1225 controls from Eastern China. A total of 93 SNPs showed association with leprosy at the GWAS significance level; these SNPs were then tested in three independent replication sets totaling 3254 patients and 5955 controls from Eastern and Southern China. As a result, 15 SNPs distributed in six genes, *CCDC122*, *LACCI*, *NOD2*, *TNFSF15*, *RIPK2*, and the *HLA-DR-DQ*, were consistently associated with leprosy across all samples. In addition, a trend toward association was detected between leprosy and one SNP of *LRRK2*.<sup>60</sup> In 2011, the same group published an expanded GWAS by combining their first data set with additional control subjects—two additional genes were identified associated with leprosy: *IL23R* and *RAB32*.<sup>61</sup> Later, another study identified a relative increase in *IL23R* gene copy number significantly associated with paucibacillary leprosy.<sup>62</sup>

Given the nature of the GWAS, association studies involving a tremendous number of tests performed on a single experiment, therefore under strong inflation of type I error (false positive), these results, although exciting, must be validated by replication and/or by functional independent studies.<sup>63</sup>

Association between leprosy and *HLA-DR-DQ* was replicated in an Indian population<sup>64</sup> and the *LACCI* and *CCDC122* signals were replicated in an Indian and African population.<sup>65</sup> More recently, a family-based replication study conducted in 474 Vietnamese leprosy families re-tested all 16 SNPs associated with leprosy in the Chinese original GWAS; six of them, located at *CCDC122*, *LACCI*, *NOD2*, *RIPK2*, and the *HLA-DR-DQ* genes were replicated.<sup>66</sup> Association between *NOD2* and leprosy has also been replicated in Nepal.<sup>67</sup>

Several of the proteins encoded by these genes are involved in microbial sensing and in the early immune and inflammatory responses.<sup>63</sup> *NOD2* is located on chromosome 16q12 and encodes an intracellular receptor that recognizes a muramyl dipeptide component of the bacterial wall. After the interaction with activated *NOD2* molecules, *RIPK2* undergoes poly-ubiquitination mediated by an E3 ubiquitin ligase and promotes the activation of the TGF $\beta$ -activated kinase 1 (TAK1) complex. The activated TAK1 complex, again via poly-ubiquitination of a mediator, leads to degradation of transcriptional regulator nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) repressor I $\kappa$ B, releasing NF- $\kappa$ B to promote the transcription of pro-inflammatory genes, one of them, *TNFSF15*.<sup>63,68–70</sup> A functional study reinforced the importance of the *NOD2* cascade in leprosy, by demonstrating that after *NOD2* from monocytes interact with *M leprae*'s muramyl dipeptide, a distinct interleukin-32-dependent induction of innate immune responses takes place, leading to the differentiation of monocytes into dendritic cells.<sup>71</sup> These antigen-presenting cells are competent to define the adaptive immune response in leprosy.<sup>72–74</sup>

### Genetics of leprosy reactions

LRs are sudden and intense inflammatory processes that affect individuals at all stages of the disease, from diagnosis, during treatment and even in the post-cure. The pathophysiologic mechanisms involved are still widely unknown. Leprosy reactions are classified as type 1 (T1R or reversal reaction), which commonly affects patients at the tuberculoid side of the clinical spectrum; or type 2 (T2R, or *Erythema Nodosum Leprosum*), which affects mainly patients from the lepromatous pole of the disease.<sup>75–79</sup> Only recently, human genetic epidemiology tools have been applied to the investigation of the molecular mechanisms controlling susceptibility to this extreme leprosy phenotype, as recently reviewed by Fava and cols.<sup>77,80</sup>

The first evidence of association between LR and genetic polymorphisms came from studies involving Toll-like receptor (TLR) genes. An investigation involving a Nepalese population sample revealed polymorphisms on *TLR1* and *TLR2* associated with higher risk for T1R.<sup>81,82</sup> A functional polymorphism of *TLR1*, which causes a substitution of asparagine to serine (N248S), was found associated with susceptibility to leprosy reactions in a Bangladeshi

population sample.<sup>83</sup> Interestingly, a recent study detected association between the same N248S polymorphism and susceptibility to leprosy in a Brazilian population sample.<sup>84</sup> The TLRs are transmembrane proteins that play a critical role in the inflammatory response to microbial pathogens.<sup>64,85</sup> *TLR1* is located on chromosome 9q33.1 and its protein forms a heterodimer with TLR2 or TLR6 and mediates the recognition of several mycobacterial motifs: The heterodimer TLR1/TLR2 is involved in the recognition of *M leprae*,<sup>86</sup> and TLR1/TLR6 seems to be related to *M leprae* persistence in Schwann cells.<sup>87</sup>

A prospective study of a Brazilian population sample resulted in strong evidence implicating variants of the *IL6* gene with susceptibility to T2R. Upon diagnosis, leprosy patients were monitored for at least 1 year for the occurrence of LR. Patients who developed T1R or T2R within the follow-up period were included in the group of cases, and leprosy patients who did not develop reactions were used to compose the control group. Cases of T1R and T2R were matched with controls by clinical form of leprosy and compared for the allele frequencies of markers physically covering the entire *IL6* gene. No association was observed between the *IL6* markers and T1R. Two independent signals of association with T2R were detected; one of them was captured by SNP rs1800795, a variant with known impact over *IL6* expression. These results support an important role of *IL6* in the development of T2R.<sup>77</sup>

Additional studies on genetics of LR have implicated variants of *NOD2* and *VDR* as risk factors for the occurrence of T2R and T1R, respectively.<sup>67,88</sup> Finally, a study in a Brazilian sample demonstrated an association between a SNP of *SCL11A1* with leprosy reactions.<sup>89</sup> These findings are yet to be replicated.

### Leprosy, Crohn's, and Parkinson's diseases: a common genetic background?

In the past recent years, interesting findings concerning the genetic control of complex diseases have been observed: Some disorders, apparently unrelated, share genetic risk factors. In this context, the identification of leprosy susceptibility genes revealed an unexpected overlap with inflammatory bowel conditions and Parkinson's disease.<sup>9</sup>

Inflammatory bowel disease (IBD) is characterized by a chronic, relapsing intestinal inflammation. The two major types of IBD are Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). The identification of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* RNA in mucosal samples of CD and UC patients suggested that the development of the disease, at least in some individuals, might be triggered by mycobacterial infection.<sup>90,91</sup> This hypothesis has been supported by recent genetic studies revealing CD susceptibility genes that encode proteins responsible for recognition of bacterial structures and/or are present in immunologic pathways.<sup>9,92</sup>

Some of these CD susceptibility loci are shared with leprosy,<sup>63</sup> as clearly exposed by the Chinese leprosy GWAS: Five of the newly described leprosy susceptibility genes have been previously associated with CD: *TNFSF15*, *NOD2*, *LACC1*, *LRRK2*, and *IL23R*.<sup>60,61</sup> Motivated by this unexpected finding, the same group later performed a systematic, comprehensive association study testing all previously described IBD loci as leprosy susceptibility candidates in a large Chinese leprosy sample, again, two IBD loci were associated with leprosy: *IL18RAP/IL18R1*, and *IL12B*.<sup>93</sup> These outstanding results corroborates the hypothesis that IBD, mainly CD, and leprosy share genetic risk factors and sum additional evidence supporting the role of an infectious agent participating in the initial events leading to CD manifestation.

One additional intriguing finding of the Chinese study is that the in silico analysis that places *NOD2*, *RIPK2*, and *TNFSF15* in the same pathway also included *PARK2* and *LRRK2*, genes encoding proteins that directly interact.<sup>60</sup> Strikingly, *PARK2* and *LRRK2* are well known Parkinson's disease (PD) susceptibility genes. Of particular interest, *LRRK2*, shown to be expressed in macrophage and monocytes,<sup>94</sup> harbors variants that have been associated with CD<sup>95</sup> and Parkinson's disease, as well as leprosy.

Based on this results, one can speculate that because *NOD2/RIPK2* initiates a signaling process that involves an ubiquitination process through TRAF6 (TNF receptor-associated factor 6), an E3 ubiquitin ligase, it is possible that parkin, also an E3, plays a role in this process; in addition, *LRRK2* is thought to regulate the ligase activity of *PARK2*<sup>96</sup>; therefore, it may also take part in the signaling control. These observations suggest the existence of a partially shared genetic control of susceptibility to an infectious disease, an inflammatory disease and a neurodegenerative disorder. The complete elucidation of the cross talk between those susceptibility genes is a difficult, yet tremendously exciting task.

### Future perspectives

Classic genetic studies on susceptibility to leprosy have been focusing on the identification of common variants that could explain predisposition to disease and, as a result, several common variants were described to be associated with leprosy phenotypes. The assumption made is that a set of these variants in one or several genes of a biochemical pathway would act together to contribute to a clinical outcome. These findings cannot explain the totality of the large genetic effect observed in descriptive genetic epidemiology studies. Interesting, this scenario remain true for a number of complex traits.<sup>97</sup>

With the popularization of the GWAS, it has become increasingly clear that a large part of the genetic effect controlling disease susceptibility was missing<sup>98</sup>: With rare

exceptions, more than 90-95% of the heritable component of a disease has been left unexplained after extensive GWAS on several complex diseases, giving rise to the term “missing heritability”.<sup>98,99</sup> The idea behind these “missing effect” is that common genetic variability is unlikely to explain the entire genetic predisposition to disease.<sup>98,100,101</sup>

As a result of intense debate, a new scenario of not one, but two major hypothesis has risen, both aiming to offer a better understanding on how different classes of genetic variations can account for a specific outcome: The “Common Disease-Common Variant (CDCV)” and the “Common Disease-Multiple Rare Variant (CDMRV)” hypothesis. The first one argues that common variants with small effect are responsible for the genetic susceptibility to common diseases; the CDMRV hypothesis defends the idea that multiple rare alleles of large effect, explains the genetic susceptibility to common diseases.<sup>100,101</sup>

In fact, the idea that rare variants are behind of human susceptibility to common diseases is not new. A remarkable example of the impact of a rare variant over disease phenotypes has been provided by Altare et al. in 1998<sup>102</sup>: By applying molecular biology tools a genetic analysis on the study of a single young girl presenting generalized, atypical *M. bovis*-BCG infection. The authors found a homozygous, 4.4 kb-long deletion in the gene *IL12B* that impaired IL12-dependent, IFN- $\gamma$  mediated response against a non-virulent mycobacteria. The finding, that clearly implicates the IL-12/IFN- $\gamma$  axis as critical for the control of the immune response against mycobacterial infection, represents strong support to the idea that a rare structural, homozygous variant can underlie the mechanism controlling host susceptibility to infection. This study and others provided rising evidence that rare variations are important pieces of the puzzle of human phenotypic variation.<sup>103</sup> Identifying these rare variants without previous indication of their possible location used to be a daunting task, given (i) the need to study rare, extreme cases of disease; and (ii) the limited throughput and the high costs of classic, Sanger-based methods for genome sequencing.

The CDMRV hypothesis gained momentum with the very recent advent of next generation genetic analysis platforms capable of sequencing massive segments of the human genome, whole exomes or even genomes, in short time frames and for a reasonable cost. By reducing the time and cost limitations to a minimum challenge, these platforms of next-generation sequencing (NGS) technologies, also known as massively parallel DNA sequencing, are ideal tools to be used on the search of such rare variations.<sup>100,104</sup>

## Conclusions

The NGS technology has the potential to revolutionize our understanding on how genes or genomic regions are involved in the pathogenesis of human diseases.<sup>105</sup> The use of NGS can be directed to the identification of causative

disease mutation by resequencing the whole genome (or exome) of a small number of affected individuals, typically displaying extreme phenotypes of the disease. The approach has been successfully applied to determine the genetic basis of rare disorders, much of them Mendelian, through the study of a small number of affected individuals. In this scenario, an interesting question would be whether the same strategy could be applied to the identification of rare mutations possibly contributing to the risk of occurrence of a complex disease, such as common infections. In this much more complex context, leprosy has been considered as an excellent model to the study of genetic susceptibility to common infectious diseases.<sup>106</sup> It is reasonable to believe that innovative approaches based on NGS technology could help to unravel much of the “missing heritability” observed in leprosy and other infectious diseases. Also, classic experimental design such as linkage analysis can be coupled to these approaches to increase its power.

## References

1. Casanova JL, Abel L. Inborn errors of immunity to infection: The rule rather than the exception. *J Exp Med.* 2005;202:197-201.
2. Chapman SJ, Hill AV. Human genetic susceptibility to infectious disease. *Nat Rev Genet.* 2012;13:175-188.
3. Alcais A, Abel L, Casanova JL. *Hum Genet* of infectious diseases: Between proof of principle and paradigm. *J Clin Invest.* 2009;119:2506-2514.
4. Picard C, Casanova JL, Abel L. Mendelian traits that confer predisposition or resistance to specific infections in humans. *Curr Opin Immunol.* 2006;18:383-390.
5. Abel L, Casanova JL. *Hum Genet* of infectious diseases: Fundamental insights from clinical studies. *Semin Immunol.* 2006;18:327-329.
6. Quintana-Murci L, Alcais A, Abel L, et al. Immunology in nature: Clinical, epidemiologic and evolutionary genetics of infectious diseases. *Nat Immunol.* 2007;8:1165-1171.
7. Casanova JL, Abel L. The human model: A genetic dissection of immunity to infection in natural conditions. *Nat Rev Immunol.* 2004;4:55-66.
8. Sorensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, et al. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med.* 1988;318:727-732.
9. Orlova M, Di Pietrantonio T, Schurr E. Genetics of infectious diseases: Hidden etiologies and common pathways. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49:1427-1437.
10. Bellamy R. Genetic susceptibility to tuberculosis. *Clin Chest Med.* 2005;26:233-246. [vi].
11. Monot M, Honore N, Gamier T, et al. Comparative genomic and phylogeographic analysis of *Mycobacterium leprae*. *Nat Genet.* 2009;41:1282-1289.
12. Truman RW, Singh P, Sharma R, et al. Probable zoonotic leprosy in the southern United States. *N Engl J Med.* 2011;364:1626-1633.
13. Schurr E, Alcais A, de Leseleuc L, et al. Genetic predisposition to leprosy: A major gene reveals novel pathways of immunity to *Mycobacterium leprae*. *Semin Immunol.* 2006;18:404-410.
14. Shields ED, Russell DA, Pericak-Vance MA. Genetic epidemiology of the susceptibility to leprosy. *J Clin Invest.* 1987;79:1139-1143.
15. Mohamed AP, Ramanujam K. Leprosy in twins. *Int J Lepr.* 1966;34:405-407.
16. Chakravarti MR, Vogel F. A twin study on leprosy. Georg Thieme Verlag. 1973:1-123.
17. Abel L, Vu DL, Oberti J, et al. Complex segregation analysis of leprosy in southern Vietnam. *Genet Epidemiol.* 1995;12:63-82.
18. Abel L, Demenais F. Detection of major genes for susceptibility to leprosy and its subtypes in a Caribbean island: Desirade island. *Am J Hum Genet.* 1988;42:256-266.



19. Lazaro FP, Werneck RI, Mackert CC, et al. A major gene controls leprosy susceptibility in a hyperendemic isolated population from north of Brazil. *J Infect Dis.* 2010;201:1598-1605.
20. Prado Montes de Oca E. Human Polymorphisms as Clinical Predictors in Leprosy. *J Trop Med.* 2011, Article ID 923943, 14 pages (1-14) doi: 10.1155/2011/923943.
21. Trowsdale J. The MHC, disease and selection. *Immunol Lett.* 2011;137:1-8.
22. Mira MT. Genetic host resistance and susceptibility to leprosy. *Micropbes Infect.* 2006;8:1124-1131.
23. Fava VM, Mira MT. Genetics of leprosy. In: Nunzi E, Massone C, eds. *Leprosy: A Practical Guide.* Springer; 2012. p. 19-26.
24. Schauf V, Ryan S, Scollard D, et al. Leprosy associated with HLA-DR2 and DQw1 in the population of northern Thailand. *Tissue Antigens.* 1985;26:243-247.
25. Soebono H, Giphart MJ, Schreuder GM, et al. Associations between HLA-DRB1 alleles and leprosy in an Indonesian population. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1997;65:190-196.
26. Tosh K, Ravikumar M, Bell JT, et al. Variation in MICA and MICB genes and enhanced susceptibility to paucibacillary leprosy in South India. *Hum Mol Genet.* 2006;15:2880-2887.
27. Motta PM, Cech N, Fontan C, et al. Role of HLA-DR and HLA-DQ alleles in multibacillary leprosy and paucibacillary leprosy in the province of Chaco (Argentina). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:627-631.
28. Vanderborght PR, Pacheco AG, Moraes ME, et al. HLA-DRB1\*04 and DRB1\*10 are associated with resistance and susceptibility, respectively, in Brazilian and Vietnamese leprosy patients. *Genes Immun.* 2007;8:320-324.
29. da Silva SA, Mazini PS, Reis PG, et al. HLA-DR and HLA-DQ alleles in patients from the south of Brazil: Markers for leprosy susceptibility and resistance. *BMC Infect Dis.* 2009;9:134.
30. Zhang F, Liu H, Chen S, et al. Evidence for an association of HLA-DRB1\*15 and DRB1\*09 with leprosy and the impact of DRB1\*09 on disease onset in a Chinese Han population. *BMC Med Genet.* 2009;10:133.
31. van Eden W, de Vries RR, D'Amaro J, et al. HLA-DR-associated genetic control of the type of leprosy in a population from Surinam. *Hum Immunol.* 1982;4:343-350.
32. Gorodezky C, Flores J, Arevalo N, et al. Tuberculoid leprosy in Mexicans is associated with HLA-DR3. *Lepr Rev.* 1987;58:401-406.
33. Shankarkumar U. HLA associations in leprosy patients from Mumbai, India. *Lepr Rev.* 2004;75:79-85.
34. Alter A, Huang NT, Singh M, et al. Human leukocyte antigen class I region single-nucleotide polymorphisms are associated with leprosy susceptibility in Vietnam and India. *J Infect Dis.* 2011;203:1274-1281.
35. Cardoso CC, Pereira AC, de Sales Marques C, et al. Leprosy susceptibility: Genetic variations regulate innate and adaptive immunity, and disease outcome. *Future Microbiol.* 2011;6:533-549.
36. Misch EA, Berrington WR, Vary Jr JC, et al. Leprosy and the human genome. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010;74:589-620.
37. Cardoso CC, Pereira AC, Brito-de-Souza VN, et al. TNF -308 G>A single nucleotide polymorphism is associated with leprosy among Brazilians: A genetic epidemiology assessment, meta-analysis, and functional study. *J Infect Dis.* 2011;204:1256-1263.
38. Roach DR, Briscoe H, Saunders B, et al. Secreted lymphotoxin-alpha is essential for the control of an intracellular bacterial infection. *J Exp Med.* 2001;193:239-246.
39. Haggé DA, Saunders BM, Ebenezer GJ, et al. Lymphotoxin-alpha and TNF have essential but independent roles in the evolution of the granulomatous response in experimental leprosy. *Am J Pathol.* 2009;174:1379-1389.
40. Alcais A, Alter A, Antoni G, et al. Stepwise replication identifies a low-producing lymphotoxin-alpha allele as a major risk factor for early-onset leprosy. *Nat Genet.* 2007;39:517-522.
41. Hsieh CS, Heimberger AB, Gold JS, et al. Differential regulation of T helper phenotype development by interleukins 4 and 10 in an alpha beta T-cell-receptor transgenic system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89:6065-6069.
42. Ishida H, Hastings R, Thompson-Snipes L, et al. Modified immunologic status of anti-IL-10 treated mice. *Cell Immunol.* 1993;148:371-384.
43. Kuhn R, Lohler J, Rennick D, et al. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell.* 1993;75:263-274.
44. Santos AR, Suffys PN, Vanderborght PR, et al. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 promoter gene polymorphisms in leprosy. *J Infect Dis.* 2002;186:1687-1691.
45. Moraes MO, Pacheco AG, Schonkeren JJ, et al. Interleukin-10 promoter single-nucleotide polymorphisms as markers for disease susceptibility and disease severity in leprosy. *Genes Immun.* 2004;5:592-595.
46. Fitness J, Floyd S, Warmdorff DK, et al. Large-scale candidate gene study of leprosy susceptibility in the Karonga district of northern Malawi. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;71:330-340.
47. Malhotra D, Darvishi K, Sood S, et al. IL-10 promoter single nucleotide polymorphisms are significantly associated with resistance to leprosy. *Hum Genet.* 2005;118:295-300.
48. Pereira AC, Brito-de-Souza VN, Cardoso CC, et al. Genetic, epidemiologic and biological analysis of interleukin-10 promoter single-nucleotide polymorphisms suggests a definitive role for -819 C/T in leprosy susceptibility. *Genes Immun.* 2009;10:174-180.
49. Franceschi DS, Mazini PS, Rudnick CC, et al. Influence of TNF and IL10 gene polymorphisms in the immunopathogenesis of leprosy in the south of Brazil. *Int J Infect Dis.* 2009;13:493-498.
50. Kang TJ, Yeum CE, Kim BC, et al. Differential production of interleukin-10 and interleukin-12 in mononuclear cells from leprosy patients with a Toll-like receptor 2 mutation. *Immunology.* 2004;112:674-680.
51. Mira MT, Alcais A, Van Thuc N, et al. Chromosome 6 q25 is linked to susceptibility to leprosy in a Vietnamese population. *Nat Genet.* 2003;33:412-415.
52. Mira MT, Alcais A, Nguyen VT, et al. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. *Nature.* 2004;427:636-640.
53. Malhotra D, Darvishi K, Lohra M, et al. Association study of major risk single nucleotide polymorphisms in the common regulatory region of PARK2 and PACRG genes with leprosy in an Indian population. *EJHG.* 2006;14:438-442.
54. Bakija-Konsuo A, Mulic R, Boraska V, et al. Leprosy epidemics during history increased protective allele frequency of PARK2/PACRG genes in the population of the Mljet Island, Croatia. *Eur J Med Genet.* 2011;54:e548-e552.
55. Alter A, Fava VM, Huang NT, et al. Linkage disequilibrium pattern and age-at-diagnosis are critical for replicating genetic associations across ethnic groups in leprosy. *Hum Genet.* 2013;132:107-116.
56. Ali S, Vollaard AM, Widjaja S, et al. PARK2/PACRG polymorphisms and susceptibility to typhoid and paratyphoid fever. *Clin Exp Immunol.* 2006;144:425-431.
57. Fulco TO, Lopes UG, Sarno EN, et al. The proteasome function is required for Mycobacterium leprae-induced apoptosis and cytokine secretion. *Immunol Lett.* 2007;110:82-85.
58. Manry J, Quintana-Murci L. A genome-wide perspective of human diversity and its implications in infectious disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3:a012450.
59. Hong EP, Park JW. Sample size and statistical power calculation in genetic association studies. *Genomics Inform.* 2012;10:117-122.
60. Zhang FR, Huang W, Chen SM, et al. Genomewide association study of leprosy. *N Engl J Med.* 2009;361:2609-2618.
61. Zhang F, Liu H, Chen S, et al. Identification of two new loci at IL23 R and RAB32 that influence susceptibility to leprosy. *Nat Genet.* 2011;43:1247-1251.
62. Ali S, Srivastava AK, Chopra R, et al. IL12 B SNPs and copy number variation in IL23 R gene associated with susceptibility to leprosy. *J Med Genet.* 2013;50:34-42.
63. Schurr E, Gros P. A common genetic fingerprint in leprosy and Crohn's disease? *N Engl J Med.* 2009;361:2666-2668.

64. Wong SH, Gochhait S, Malhotra D, et al. Leprosy and the adaptation of human toll-like receptor 1. *PLoS Pathog*. 2010;6:e1000979.
65. Wong SH, Hill AV, Vannberg FO, et al. Genomewide association study of leprosy. *N Engl J Med*. 2010;362:1446-1447. [author reply 1447-1448].
66. Grant AV, Alter A, Huong NT, et al. Crohn's disease susceptibility genes are associated with leprosy in the Vietnamese population. *J Infect Dis*. 2012;206:1763-1767.
67. Berrington WR, Macdonald M, Khadge S, et al. Common polymorphisms in the NOD2 gene region are associated with leprosy and its reactive states. *J Infect Dis*. 2010;201:1422-1435.
68. Hitotsumatsu O, Ahmad RC, Tavares R, et al. The ubiquitin-editing enzyme A20 restricts nucleotide-binding oligomerization domain containing 2-triggered signals. *Immunity*. 2008;28:381-390.
69. Kanneganti TD, Lamkanfi M, Nunez G. Intracellular NOD-like receptors in host defense and disease. *Immunity*. 2007;27:549-559.
70. Hasegawa M, Fujimoto Y, Lucas PC, et al. A critical role of RICK/RIP2 polyubiquitination in Nod-induced NF-kappaB activation. *EMBO J*. 2008;27:373-383.
71. Schenk M, Krutzik SR, Sieling PA, et al. NOD2 triggers an interleukin-32-dependent human dendritic cell program in leprosy. *Nat Med*. 2012;18:555-563.
72. Krutzik SR, Tan B, Li H, et al. TLR activation triggers the rapid differentiation of monocytes into macrophages and dendritic cells. *Nat Med*. 2005;11:653-660.
73. Sieling PA, Chatterjee D, Porcelli SA, et al. CD1-restricted T cell recognition of microbial lipoglycan antigens. *Science*. 1995;269:227-230.
74. Sieling PA, Jullien D, Dahlem M, et al. CD1 expression by dendritic cells in human leprosy lesions: Correlation with effective host immunity. *J Immunol*. 1999;162:1851-1858.
75. Alter A, Grant A, Abel L, et al. Leprosy as a genetic disease. *Mamm Genome*. 2011;22:19-31.
76. Sampaio LH, Stefani MM, Oliveira RM, et al. Immunologically reactive M. leprae antigens with relevance to diagnosis and vaccine development. *BMC Infect Dis*. 2011;11:26.
77. Sousa AL, Fava VM, Sampaio LH, et al. Genetic and immunologic evidence implicates interleukin 6 as a susceptibility gene for leprosy type 2 reaction. *J Infect Dis*. 2012;205:1417-1424.
78. Kahawita IP, Walker SL, Lockwood DNJ. Leprosy type 1 reactions and erythema nodosum leprosum. *An Bras Dermatol*. 2008;83:75-82.
79. Britton WJ, Lockwood DN. Leprosy. *Lancet*. 2004;363:1209-1219.
80. Fava V, Orlova M, Cobat A, et al. Genetics of leprosy reactions: An overview. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107(Suppl 1):132-142.
81. Misch EA, Hawn TR. Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to human disease. *Clin Sci (Lond)*. 2008;114:347-360.
82. Bochud PY, Sinsimer D, Aderem A, et al. Polymorphisms in Toll-like receptor 4 (TLR4) are associated with protection against leprosy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28:1055-1065.
83. Schuring RP, Hamann L, Faber WR, et al. Polymorphism N248 S in the human Toll-like receptor 1 gene is related to leprosy and leprosy reactions. *J Infect Dis*. 2009;199:1816-1819.
84. de Sales Marques C, Brito-de-Souza VN, Albuquerque Guerreiro LT, et al. Toll-like receptor 1 (TLR1) N248 S single nucleotide polymorphism is associated with leprosy risk and regulates immune activation during mycobacterial infection. *J Infect Dis*. 2013;208:120-129.
85. Bochud PY, Hawn TR, Siddiqui MR, et al. Toll-like receptor 2 (TLR2) polymorphisms are associated with reversal reaction in leprosy. *J Infect Dis*. 2008;197:253-261.
86. Krutzik SR, Ochoa MT, Sieling PA, et al. Activation and regulation of Toll-like receptors 2 and 1 in human leprosy. *Nat Med*. 2003;9:525-532.
87. Mattos KA, Oliveira VG, D'Avila H, et al. TLR6-driven lipid droplets in Mycobacterium leprae-infected Schwann cells: Immunoinflammatory platforms associated with bacterial persistence. *J Immunol*. 2011;187:2548-2558.
88. Sapkota BR, Macdonald M, Berrington WR, et al. Association of TNF, MBL, and VDR polymorphisms with leprosy phenotypes. *Hum Immunol*. 2010;71:992-998.
89. Teixeira MA, Silva NL, Ramos AL, et al. NRAMP1 gene polymorphisms in individuals with leprosy reactions attended at two reference centers in Recife, northeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43:281-286.
90. Greenstein RJ. Is Crohn's disease caused by a mycobacterium? Comparisons with leprosy, tuberculosis, and Johne's disease. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:507-514.
91. Jeyanathan M, Boutros-Tadros O, Radhi J, et al. Visualization of Mycobacterium avium in Crohn's tissue by oil-immersion microscopy. *Microbes Infect*. 2007;9:1567-1573.
92. Behr MA, Schurr E. Mycobacteria in Crohn's disease: A persistent hypothesis. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:1000-1004.
93. Liu H, Irvanto A, Tian H, et al. Identification of IL18 RAP/IL18 R1 and IL12 B as leprosy risk genes demonstrates shared pathogenesis between inflammation and infectious diseases. *Am J Hum Genet*. 2012;91:935-941.
94. Thevenet J, Pescini Gobert R, Hooft van Huijsduijnen R, et al. Regulation of LRRK2 expression points to a functional role in human monocyte maturation. *PLoS One*. 2011;6:e21519.
95. Umeno J, Asano K, Matsushita T, et al. Meta-analysis of published studies identified eight additional common susceptibility loci for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:2407-2415.
96. Smith WW, Pei Z, Jiang H, et al. Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) interacts with parkin, and mutant LRRK2 induces neuronal degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:18676-18681.
97. Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, et al. Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nat Rev Genet*. 2009;10:241-251.
98. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 2009;461:747-753.
99. Maher B. Personal genomes: The case of the missing heritability. *Nature*. 2008;456:18-21.
100. Zhang J, Chiodini R, Badr A, et al. The impact of next-generation sequencing on genomics. *J Genet Genomics*. 2011;38:95-109.
101. Schork NJ, Murray SS, Frazer KA, et al. Common versus rare allele hypotheses for complex diseases. *Curr Opin Genet Dev*. 2009;19:212-219.
102. Altare F, Lammas D, Revy P, et al. Inherited interleukin 12 deficiency in a child with bacille Calmette-Guerin and Salmonella enteritidis disseminated infection. *J Clin Invest*. 1998;102:2035-2040.
103. Pritchard JK. Are rare variants responsible for susceptibility to complex diseases? *Am J Hum Genet*. 2001;69:124-137.
104. Metzker ML. Sequencing technologies-the next generation. *Nat Rev Genet*. 2010;11:31-46.
105. Novelli G, Predazzi IM, Mango R, et al. Role of genomics in cardiovascular medicine. *World J Cardiol*. 2010;2:428-436.
106. Alter A, Alcais A, Abel L, et al. Leprosy as a genetic model for susceptibility to common infectious diseases. *Hum Genet*. 2008;123:227-235.

**ANEXO IV – RESUMO PUBLICADO – HANSENOLOGIA *INTERNATIONALIS***

**PREVISÃO DA OCORRÊNCIA DOS ESTADOS REACIONAIS DA HANSENÍASE BASEADA EM REDES BAYESIANAS.**

Rafael Saraiva de Andrade RODRIGUES<sup>(1)</sup>, Julio Cesar NIEVOLA<sup>(2)</sup>, Claudia Maria Cabral Moro BARRA<sup>(3)</sup>, Luis Felipe HARTMANN<sup>(4)</sup>, Mariane Martins de Araujo STEFANI<sup>(5)</sup>, Samira BÜHRER<sup>(6)</sup>, Ana Carla PEREIRA<sup>(7)</sup>, Milton Ozorio MORAES<sup>(8)</sup>, Vinicius Medeiros FAVA<sup>(9)</sup>, Marcelo Távora MIRA<sup>(10)</sup>.

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Brasil<sup>(1-3,4)</sup>, Programa de Pós-Graduação em Informática Aplicada<sup>(2)</sup>, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública<sup>(5-6)</sup>, Instituto Lauro de Souza Lima<sup>(7)</sup>, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro<sup>(8)</sup>, Department of Medicine and Human Genetics, McGill<sup>(9)</sup>, Escola de Saúde e Biociências, Pontifícia Universidade Católica do Paraná<sup>(10)</sup>.

**Introdução:** A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae* que compromete as fibras neurais, ocasionando a diminuição ou perda da sensibilidade e da força muscular, podendo resultar no desenvolvimento de incapacidades permanentes. Segundo dados de 2012 da Organização Mundial da Saúde, 16 países concentram 93% dos casos de hanseníase no mundo, dentre esses, o Brasil, com 33.303 casos. Atualmente, o tratamento poliquimioterápico é eficaz na quase totalidade dos indivíduos diagnosticados com hanseníase. Porém, no momento do diagnóstico, durante e mesmo após o tratamento, cerca de 30% dos pacientes desenvolvem uma das duas formas de Estados Reacionais (ER), episódios extremos de ativação de resposta imune, que exigem diagnósticos e tratamentos imediatos, sendo a principal causa de incapacidades associadas à doença. Embora intensa pesquisa básica e clínica tenham levado à identificação de vários fatores de risco clínicos e moleculares para a ocorrência de ER, a combinação sistemática destes dados em um sistema aplicável nos programas de controle da doença ainda é limitada. Portanto, prever sua ocorrência no momento do diagnóstico, visando minimizar as consequências destes eventos agressivos, pode ter grande impacto sobre a qualidade de vida do paciente. **Objetivo:** Utilizar ferramentas de inteligência artificial (IA) no desenvolvimento de um sistema para previsão de risco de ocorrência de ER, integrando dados clínicos, demográficos e genéticos do paciente. **Métodos:** A base de dados é formada por 409 pacientes diagnosticados com hanseníase no Centro de Referência em Diagnóstico e Terapêutica, da Universidade Federal de Goiás. Esta amostra populacional foi recrutada para estudo genético envolvendo variantes do gene IL6 na ocorrência de ER. O sistema de IA utilizado é baseado em Redes Bayesianas, utilizando o software Shell NETICA. **Resultados:** O estudo envolvendo características clínicas e marcadores genéticos do gene IL6 na amostra populacional de Goiânia já foi realizado, e resultou no desenvolvimento de um sistema capaz de prever o risco de ocorrência de ER em pacientes hansenianos com 82,2% de sensibilidade e 83,3% de especificidade. **Perspectivas Futuras:** A proposta inicial do mestrado, envolvendo um pequeno número de marcadores genéticos do gene IL6 – um dos alvos deste estudo – na amostra populacional de Goiânia está concluída, com sucesso. Este resultado preliminar foi grande motivador da presente proposta de expansão do estudo. Nas etapas subsequentes, serão adicionadas quatro amostras populacionais distintas, totalizando 1.777 pacientes. Para testar o sistema desenvolvido, será utilizada uma quinta amostra populacional independente. Em três destas amostras populacionais, serão realizadas genotipagens de painéis de marcadores genéticos a fim de capturar totalmente a informação de quatro genes previamente associados à ocorrência de ER. Para a realização desta proposta, o estudo será financiado pela Fundação Araucária, cujos recursos captados cobrem integralmente os gastos necessários para a sua realização. Ao final deste estudo, espera-se produzir um sistema informatizado que permita a identificação de pacientes recém diagnosticados com hanseníase e com alto risco de desenvolver ER. Estes indivíduos serão candidatos no monitoramento prioritário, levando assim a um tratamento imediato e à redução do impacto da ocorrência destes agressivos episódios.

**Palavras-Chaves:** Hanseníase; Estados Reacionais; Redes Bayesianas.

**Apoio:** CAPES e Fundação Araucária.