

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 28/07/2024.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Daniele Ferreira de Faria Bertoluci

Farmacogenética no retratamento da hanseníase

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

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

**Botucatu
(2023)**

Daniele Ferreira de Faria Bertoluci

Farmacogenética no retratamento da hanseníase

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

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

Botucatu
(2023)

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

Bertoluci, Daniele Ferreira de Faria.

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

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Ana Carla Pereira Latini

Coorientador: Patrícia Sammarco Rosa

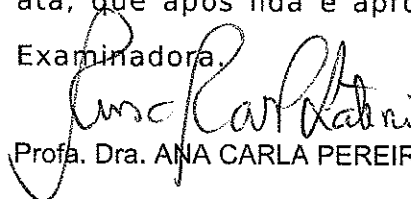
Capes: 40101096

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

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

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

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



Profa. Dra. ANA CARLA PEREIRA LATINI

DEDICATÓRIA

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

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

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

AGRADECIMENTOS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

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

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

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

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

Ao apoio da Fundação Paulista contra a Hanseníase.

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

RESUMO

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

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

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

ABSTRACT

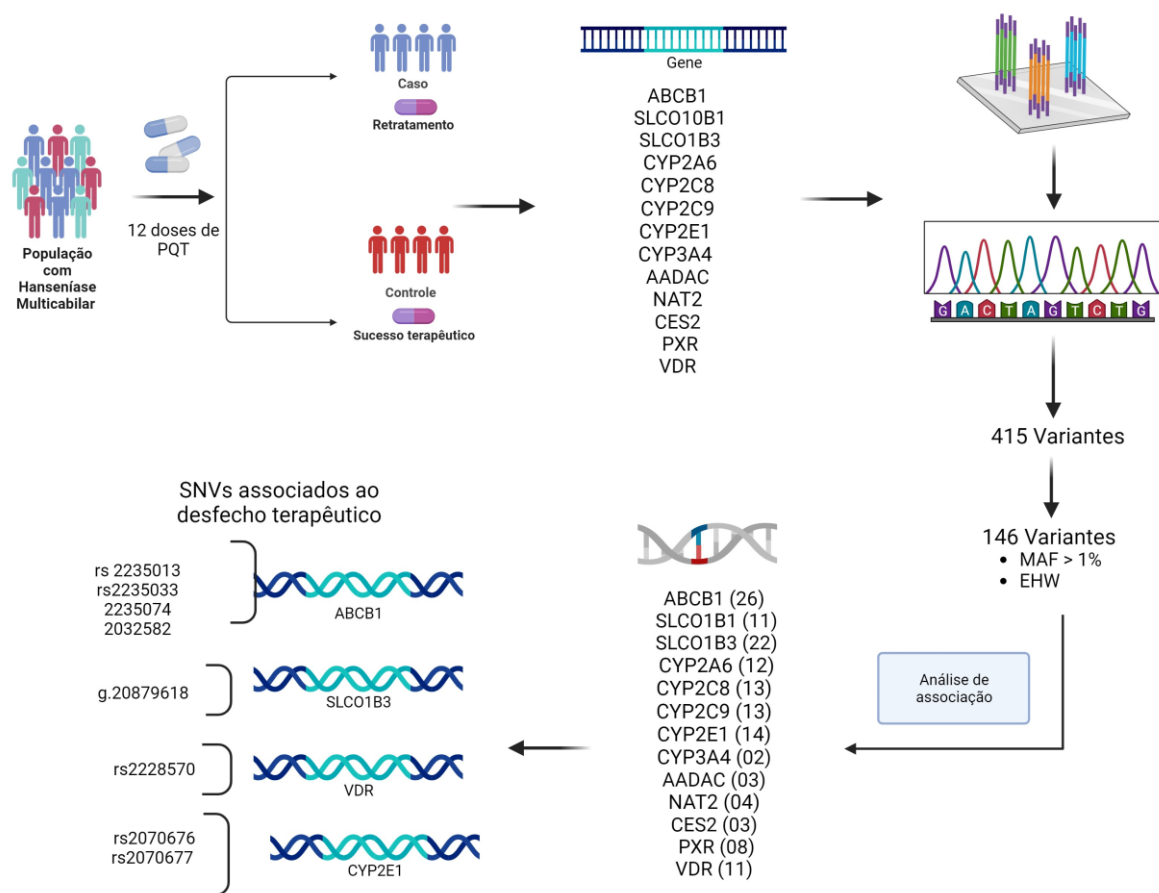
BERTOLUCI, D. F. F. **Pharmacogenetics in leprosy retreatment**. 2023. 112 f. Thesis (PhD in tropical diseases) – Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2023.

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

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

RESUMO GRÁFICO

Farmacogenética no retratamento da hanseníase



LISTA DE QUADROS

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

LISTA DE TABELAS

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

Tabela 16 - Resultados das análises de associação do gene AADAC, ajustado por sexo e etnia (n=128).....	97
Tabela 17 - Resultados das análises de associação do gene CES2, ajustado por sexo e etnia (n=128)	98
Tabela 18 - Resultados das análises de associação do gene ABCB1, ajustado por sexo e etnia (n=128).....	98
Tabela 19 - Resultados das análises de associação do gene ABCB1, ajustado por sexo e etnia (n=128).....	99
Tabela 20 - Resultados das análises de associação do gene C1A02B, ajustado por sexo e etnia (n=128).....	101
Tabela 21 - Resultados das análises de associação do gene CYP3A4, ajustado por sexo e etnia (n=128).....	101
Tabela 22 - Resultados das análises de associação do gene CYP2A6, ajustado por sexo e etnia (n=128).....	102
Tabela 23 - Resultados das análises de associação do gene CYP2C8, ajustado por sexo e etnia (n=128).....	104
Tabela 24 - Resultados das análises de associação do gene CYP2C9, ajustado por sexo e etnia (n=128).....	108
Tabela 25 - Resultados das análises de associação do gene CYP2E1, ajustado por sexo e etnia (n=128).....	110

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Manifestação clínica espectral da hanseníase: No polo tuberculoide - lesões localizadas, menor número de bacilos e resposta celular; no polo virchowiano - lesões disseminadas, alta carga bacilar e resposta humoral.	21
Figura 2 - Média da qualidade de cada base das reads analisadas das bibliotecas de humanos. A1) 8 amostras; B1) 163 amostras; C1) 96 amostras	47
Figura 3 - Distribuição de acordo com a consequência das 415 variantes nos 13 farmacogenes sequenciados.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

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

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

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1.1	Aspectos Gerais da Hanseníase	18
1.2	Fisiopatologia da Hanseníase	19
1.3	Diagnóstico	23
1.3.1	Exames complementares: diagnóstico laboratorial.....	24
1.4	Tratamento	26
1.4.1	Fármacos utilizados no tratamento da hanseníase – PQT-U	29
1.5	Influência do polimorfismo genético na disposição cinética dos fármacos.....	32
1.6	Farmacogenética e terapêutica individualizada na hanseníase	36
1.7	Cenário atual: epidemiologia e retratamento	38
2	OBJETIVO.....	42
2.1	Objetivo principal	42
2.2	Objetivos secundários	42
3	METODOLOGIA.....	43
3.1	Desenho do estudo e Casuística.....	43
3.2	Seleção de genes.....	44
3.3	Preparo das bibliotecas para sequenciamento.....	45
3.4	Análises primárias das corridas de sequenciamento	46
3.5	Chamada de Variantes	47
3.6	Análises de associação.....	48
3.7	Levantamento de dados funcionais em bancos de dados públicos para as variantes associadas ao desfecho terapêutico.....	48
4	RESULTADOS	50
4.1	Frequências alélicas menores (MAFs) de variantes em farmacogenes de proteínas e enzimas metabolizadoras de fármacos com base no ABraOM e Refargen	50

4.2	Análise de associação.....	55
4.2.1	Gene <i>VDR</i>	55
4.2.2	Genes codificadores de proteínas transportadoras: <i>ABCB1</i> , <i>SLCO1B1</i> , <i>SLCO1B3</i>	55
4.2.3	Genes codificadores das enzimas de fase I e fase II.....	60
4.2.4	Dados funcionais de levantamento em bancos de dados públicos para as variantes associadas ao desfecho terapêutico	62
5	DISCUSSÃO	64
6	CONCLUSÃO	70
	REFERÊNCIAS	71
	ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP.	85
	APÊNDICE A – Tabelas	86

1 INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos Gerais da Hanseníase

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

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

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

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

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

1.2 Fisiopatologia da Hanseníase

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

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

6 CONCLUSÃO

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

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

REFERÊNCIAS

- ACOCELLA, G.. Clinical Pharmacokinetics of Rifampicin. **Clinical Pharmacokinetics**, [s.l.], v. 3, n. 2, p. 108-127, 1978.
- ADAMS, Linda B.. Susceptibility and resistance in leprosy: studies in the mouse model. **Immunological Reviews**, [s.l.], v. 301, n. 1, p. 157-174, 3 mar. 2021.
- ALLEGRA, Sarah *et al.* Role of vitamin D pathway gene polymorphisms on rifampicin plasma and intracellular pharmacokinetics. **Pharmacogenomics**, [s.l.], v. 18, n. 9, p. 865-880, jun. 2017.
- ANDRADE, Ana Regina Coelho de; NERY, José Augusto Costa. Episódios reacionais da Hanseníase. *In*: ALVES, Elioenai Dornelles; FERREIRA, Telma Leonel; NERY, Isaías (org.). **Hanseníase: avanços e desafios**. Brasília: Nesprom, 2014. p. 189-213
- ANDRADE, Elaine Silva Nascimento *et al.* Antimicrobial resistance among leprosy patients in Brazil: real-world data based on the National Surveillance Plan. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 66, n. 5, p. e02170-21, 2022.
- ANDREWS, Simon R.; KRUEGER, Felix. SNPsplitt: allele-specific splitting of alignments between genomes with known snp genotypes. **F1000Research**, [s.l.], v. 5, p. 1479-1494, 27 jul. 2016.
- ANTUNES, Douglas Eulálio *et al.* Differential Expression of IFN- γ , IL-10, TLR1, and TLR2 and Their Potential Effects on Downgrading Leprosy Reaction and Erythema Nodosum Leprosum. **Journal Of Immunology Research**, [s.l.], v. 2019, p. 1-14, 7 nov. 2019.
- ARAÚLO, THAISE G. *et al.* A novel vitamin D receptor polymorphism associated with leprosy Journal Dermatology Science, v. 89, n. 3: 304-307, mar. 2018.
- ARBEX, Marcos Abdo *et al.* Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais - parte 1. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s.l.], v. 36, n. 5, p. 626-640, out. 2010.
- AREESHI, Mohammed Y. *et al.* A reappraised meta-analysis of the genetic association between vitamin D receptor BsmI (rs1544410) polymorphism and pulmonary tuberculosis risk. **Bioscience Reports**, [s.l.], v. 37, n. 3, p. 1-14, 7 jun. 2017.
- AUBRY, A. *et al.* Drug resistance in leprosy: an update following 70 years of chemotherapy. **Infectious Diseases Now**, [s.l.], v. 52, n. 5, p. 243-251, ago. 2022.
- AZEVEDO, Michelle de Campos Soriani *et al.* QPCR detection of Mycobacterium leprae in biopsies and slit skin smear of different leprosy clinical forms. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 21, n. 1, p. 71-78, jan. 2017.

BAIETTO, Lorena *et al.* A 30-years Review on Pharmacokinetics of Antibiotics: is the right time for pharmacogenetics?. **Current Drug Metabolism**, [s.l.], v. 15, n. 6, 2014.

BARBIERI, Raquel R. *et al.* Quantitative polymerase chain reaction in paucibacillary leprosy diagnosis: a follow-up study. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 3, p. e0007147, 2019.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

BRASIL. Ministério da Saúde. . **Estratégia nacional para o enfrentamento da hanseníase – 2019 – 2022**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: http://www.aids.gov.br/system/tidf/pub/2016/67207/estrategia_nacional_de_hanseníase_2019-2022_web.pdf?file=1&type=node&id=67207&force=1. Acesso em: 08 fev. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública**: manual técnico-operacional. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. **Nota Técnica Nº 4/2020-CGDE/DCCI/SVS/MS**. Ampliação de uso da clofazimina para hanseníase paucibacilar no âmbito do Sistema Único de Saúde. . Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CLINICAL PHARMACOGENETICS IMPLEMENTATION CONSORTIUM.

Guidelines. 2021. Disponível em: <https://cpicpgx.org/guidelines/>. Acesso em: 14 jul. 2023.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FITNESS, Jodene *et al.* Large-scale candidate gene study of leprosy susceptibility in the Karonga district of northern Malawi. **Am J Trop Med Hyg** ., [s.l.], v. 71, n. 3, p. 330-340, 2004.

FROES JUNIOR, Luis Alberto Ribeiro; SOTTO, Mirian Nacagami; TRINDADE, Maria Angela Bianconcini. Hanseníase: características clínicas e imunopatológicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [s.l.], v. 97, n. 3, p. 330-340, 2004.

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

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

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

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

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

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

HAN, Xiang Y. *et al.* The leprosy agents Mycobacterium lepromatosis and Mycobacterium leprae in Mexico. **International Journal Of Dermatology**, [s.l.], v. 51, n. 8, p. 952-959, 12 jul. 2012.

HARPER, Andrew R; TOPOL, Eric J. Pharmacogenomics in clinical practice and drug development. **Nature Biotechnology**, [s.l.], v. 30, n. 11, p. 1117-1124, nov. 2012.

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

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

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

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

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

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

KATAYAMA, Kazuhiro; NOGUCHI, Kohji; SUGIMOTO, Yoshikazu. Regulations of P-Glycoprotein/ABCB1/MDR1 in Human Cancer Cells. **New Journal Of Science**, [s.l.], v. 2014, p. 1-10, 20 maio 2014.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

NAIDOO, Anushka *et al.* Effects of genetic variability on rifampicin and isoniazid pharmacokinetics in South African patients with recurrent tuberculosis. **Pharmacogenomics**, [s.l.], v. 20, n. 4, p. 225-240, mar. 2019.

NAKAJIMA, Akinori *et al.* Human arylacetamide deacetylase is responsible for deacetylation of rifamycins: rifampicin, rifabutin, and rifapentine. **Biochemical Pharmacology**, [s.l.], v. 82, n. 11, p. 1747-1756, dez. 2011.

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

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

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

OPROMOLLA, Diltor Vladimir Araujo (ed.). **Noções de hansenologia**. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato, 2000.

Organização Mundial da Saúde. **ESTRATÉGIA mundial de eliminação da lepra 2016-2020**: acelerar a ação para um mundo sem lepra. [s.l.]: Organização Mundial da Saúde, 2016. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/208824>. Acesso em: 08 fev. 2023.

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

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

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

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

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

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

- PLOEMACHER, Thomas *et al.* Reservoirs and transmission routes of leprosy; A systematic review. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [s./], v. 14, n. 4, p. 1-27, 27 abr. 2020.
- PONTUAL, Yasmin *et al.* ABCB1 gene polymorphism associated with clinical factors can predict drug-resistant tuberculosis. **Clinical Science**, [s./], v. 131, n. 15, p. 1831-1840, 5 jul. 2017.
- QUINLAN, Aaron R.; HALL, Ira M.. BEDTools: a flexible suite of utilities for comparing genomic features. **Bioinformatics**, [s./], v. 26, n. 6, p. 841-842, 28 jan. 2010.
- RAMACHANDRAN, Geetha *et al.* Subtherapeutic Rifampicin Concentration Is Associated With Unfavorable Tuberculosis Treatment Outcomes. **Clinical Infectious Diseases**, [s./], v. 70, n. 7, p. 1463-1470, 10 maio 2019.
- RAMACHANDRAN, Geetha; SWAMINATHAN, Soumya. Role of pharmacogenomics in the treatment of tuberculosis: a review. **Pharmacogenomics And Personalized Medicine**, [s./], v. 5, p. 89-98, set. 2012.
- REES, R. J. W.. Enhanced Susceptibility of Thymectomized and Irradiated Mice to Infection with Mycobacterium leprae. **Nature Volume**, [s./], v. 211, n. 5049, p. 657-658, 1966
- REES, R. J. W.; YOUNG, D. B. The microbiology of leprosy, 49-83. **Leprosy. Churchill Livingstone, New York, NY**, 1994.
- REFARGEN. [20--]. Disponível em: https://www.refargen.org.br/rubrique.php3?id_rubrique=36&recalcul=oui. Acesso em: 4 ago. 2022.
- RIDLEY, D s; JOPLING, W H. Classification of leprosy according to immunity: a five-group system. **International Journal Of Leprosy And Other Mycobacterial Diseases**: Official Organ of the International Leprosy Association, [s./], v. 34, n. 3, p. 255-273, 1966.
- RISK of relapse in leprosy: The Leprosy Unit, WHO. The Leprosy Unit, WHO. **Indian J Lepr.**, [s./], v. 1, n. 67, p. 13-26, 1995.
- ROBINSON, James T. *et al.* Variant Review with the Integrative Genomics Viewer. **Cancer Research**, [s./], v. 77, n. 21, p. 31-34, 31 out. 2017.
- ROCHA, Adalgiza da Silva *et al.* Drug and Multidrug Resistance among Mycobacterium leprae Isolates from Brazilian Relapsed Leprosy Patients. **Journal Of Clinical Microbiology**, [s./], v. 50, n. 6, p. 1912-1917, jun. 2012.
- RODRIGUES JÚNIOR, Ismael Alves *et al.* Leprosy classification methods: a comparative study in a referral center in brazil. **International Journal Of Infectious Diseases**, [s./], v. 45, p. 118-122, abr. 2016.

RODRIGUES, Laura C; LOCKWOOD, Diana Nj. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. **The Lancet Infectious Diseases**, [s.l.], v. 11, n. 6, p. 464-470, jun. 2011.

ROTH, Daniel E. *et al.* Association between Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Response to Treatment of Pulmonary Tuberculosis. **The Journal Of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 190, n. 5, p. 920-927, set. 2004.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

WILLIAMS, Diana L; GILLIS, Thomas P. Drug-resistant leprosy. **Status Lepr Rev**, [s./], v. 3, n. 83, p. 269-281, 2012.

WISHART, David s *et al.* DrugBank 5.0: a major update to the drugbank database for 2018. **Nucleic Acids Research**, [s./], v. 46, n. 1, p. 1074-1082, 8 nov. 2017.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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