



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

ILANA BRITO FERRAZ DE SOUZA

**AVALIAÇÃO DOS POLIMORFISMOS (OO/AO) ÉXON 1 DO GENE *MBL* NA
REGRESSÃO DA FIBROSE PERIportal ESQUISTOSSOMÓTICA**

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA DE SANTO ANTÃO
ENFERMAGEM
NÚCLEO DE ENFERMAGEM

ILANA BRITO FERRAZ DE SOUZA

**AVALIAÇÃO DOS POLIMORFISMOS (OO/AO) ÉXON 1 DO GENE *MBL* NA
REGRESSÃO DA FIBROSE PERIportal ESQUISTOSSOMÓTICA**

TCC apresentado ao Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Enfermagem.

Orientador: Paula Carolina Valença

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2017

ILANA BRITO FERRAZ DE SOUZA

**AVALIAÇÃO DOS POLIMORFISMOS (OO/AO) ÉXON 1 DO GENE *MBL* NA
REGRESSÃO DA FIBROSE PERIportal ESQUISTOSSOMÓTICA**

TCC apresentado ao Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Enfermagem.

Aprovado em: 01/11/2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Dr. Solange Queiroga Serrano (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Vitorina Nerivania Covello Rehn (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Especialista em Saúde Coletiva, Residente em Interiorização à Saúde. Aline Vieira da Silva. (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

RESUMO

Introdução: A Lectina Ligante de Manose (MBL) é uma importante proteína sintetizada pelo fígado, envolvida na resposta imune ao desenvolvimento da fibrose periportal. Este estudo propôs verificar associação entre polimorfismos genéticos (OO/AO) Éxon 1 *MBL* e a regressão da fibrose periportal, após tratamento específico para Esquistossomose Mansoni (EM). *Método:* Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva envolvendo 69 pacientes com EM, acompanhados no período pré-tratamento e também 3 anos consecutivos após o tratamento específico para EM, para avaliar a probabilidade de regressão da fibrose periportal. *Resultados:* Não houve associação entre fatores sociodemográficos, polimorfismos do gene *MBL* e a regressão do padrão e grau de fibrose periportal. *Conclusão:* Os polimorfismos (OO/AO) *MBL* não estiveram associados à regressão da fibrose periportal após o tratamento específico para Esquistossomose mansoni nesta população brasileira.

Palavras-chave: Esquistossomose Mansoni. Fibrose Periportal. Lectina Ligante de Manose.

ABSTRACT

Introduction: Mannose Binding Lectin (MBL) is an important protein synthesized by the liver, involved in the immune response to the development of periportal fibrosis. This study aimed to verify the association between genetic polymorphisms (OO / AO) and 1x MBL regression after periportal fibrosis after specific treatment for *Equistossomosis Mansoni* (MS). Method: This is a retrospective cohort study involving 69 patients with MS, followed up in the pre-treatment period and also 3 consecutive years after the specific treatment for MS, to evaluate the probability of regression of periportal fibrosis. Results: There was no association between sociodemographic factors, polymorphisms of the MBL gene and regression of the pattern and degree of periportal fibrosis. Conclusion: The polymorphisms (OO / AO) MBL were not associated to the regression of periportal fibrosis after the specific treatment for *Schistosomiasis mansoni* in this Brazilian population.

Keywords: *Schistosomiasis Mansoni*. Periportal fibrosis. Mannose Binding Lectin.

SUMÁRIO

ARTIGO	6
Introdução.....	Erro! Indicador não definido.
Materias e Método	8
Resultados	9
Discussão	14
Agradecimentos	16
Conflito de Interesse	16
Suporte Financeiro.....	16
Referências	17
ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA.....	20
ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA.....	29

ARTIGO

O PRESENTE TRABALHO ESTÁ APRESENTADO NO FORMATO DE ARTIGO REQUERIDO PELA REVISTA **Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, CUJAS NORMAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS SE ENCONTRAM EM ANEXO.

Introdução

A esquistossomose Mansônica (EM) é uma parasitose causada pelo *Schistosoma Mansoni*, que representa um grave problema de saúde pública no Brasil. Esta doença atinge cerca de seis milhões de pessoas no país, e as regiões de maior prevalência são o Nordeste e o Sudeste brasileiro ⁽¹⁾⁽²⁾.

A fibrose periportal (FPP) é considerada como uma importante manifestação clínica da EM. É representada por uma resposta inflamatória e fibrótica que ocorre devido a presença dos ovos do *S. mansoni* no fígado. Essa deposição pode ocasionar hipertensão portal e conseqüentemente ruptura das varizes do esôfago ⁽³⁾⁽⁴⁾.

Alguns fatores como o uso de álcool, exposição aos focos contaminados pelo *S. Mansoni*, tratamento específico para EM, idade, sexo, e estado nutricional do indivíduo, entre outros, podem influenciar na progressão da FPP. Em adição a isso, a resposta imunológica do hospedeiro é considerada um fator importante no desenvolvimento e patogênese da FPP na doença ⁽⁵⁾⁽⁶⁾.

O processo de fibrogênese depende de algumas citocinas, dentre elas a Lectina Ligante de Manose (MBL), que esteve relacionada ao desenvolvimento da fibrose do fígado em outras hepatopatias ⁽⁷⁾.

Esta proteína constitui um papel importante no sistema imune inato e dentre suas funções, ela atua na ativação do sistema complemento, por meio da ligação entre a Lectina Ligante de Manose /Serina Protease associada à MBL (MBL/MASP) e opsonização. Estudos já demonstraram que os níveis séricos elevados de MBL e a atividade do complexo MBL/MASP-1 estiveram significativamente associados aos pacientes com Vírus da Hepatite C (VHC) grave ⁽⁷⁾.

Outro estudo também demonstrou evidência de que níveis séricos aumentados de MBL estejam significativamente relacionados com a fibrose periportal avançada em indivíduos infectados pelo *S. mansoni* ⁽⁸⁾.

Acredita-se que mutações na região Éxon 1 do gene *MBL* associadas a diversos polimorfismos da região promotora deste gene, influenciem alterações na atividade funcional desta proteína, bem como em seus níveis séricos ⁽⁹⁾.

Alguns polimorfismos identificados em regiões promotoras e também na região Éxon 1 do gene *MBL* são responsáveis por causar alterações funcionais e influenciam a concentração circulante de MBL. Acredita-se que os níveis séricos baixos, intermediários e elevados de MBL estão relacionados com os genótipos OO, AO e AA, respectivamente ⁽¹⁰⁾.

Há relato de associação entre níveis séricos altos de MBL, assim como os fatores clássicos e a FPP grave ⁽⁸⁾. No entanto, o impacto de polimorfismos (OO/AO) Éxon 1 *MBL* na regressão da FPP esquistossomótica precisa ser melhor elucidada.

Desta forma, este estudo propõe verificar se fatores sociodemográficos e polimorfismos no Éxon 1 do gene *MBL*, estão associados à regressão da FPP em indivíduos infectados pelo *S. mansoni* no estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil.

Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva realizado no período de agosto de 2016 a outubro de 2017, para verificar a associação dos polimorfismos (OO/AO) Éxon 1 *MBL* com a regressão da fibrose periportal.

Foram arrolados 69 pacientes infectados com *S. mansoni*, provenientes de áreas endêmicas em Pernambuco, onde foram analisados por 3 anos retrospectivamente, antes e após tratamento específico para Esquistossomose mansoni, para estimar a probabilidade de regressão de FPP. Foram divididos em dois grupos: Grupo 1 - Expostos - 18 pacientes com genótipos OO ou AO e o Grupo 2 - Não expostos - 51 pacientes com genótipo AA. Estes pacientes possuíam mais de 18 anos de idade e foram tratados na Clínica de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC- UFPE), localizado em Recife, Brasil.

Este estudo incluiu indivíduos diagnosticados com a forma hepatoesplênica ou hepatointestinal, que apresentaram padrão e grau de FPP comprovadas pela ultrassonografia abdominal, sendo avaliados esses parâmetros no período pré-tratamento e também 3 anos consecutivos após o tratamento para esquistossomose. A avaliação do padrão e do grau de FPP foram através dos Protocolos de Niamey (Richter et al., 2001) e Cairo (Who, 1992), respectivamente ⁽¹¹⁾⁽¹²⁾.

Indivíduos com outras hepatopatias associadas (Hepatite B, Hepatite C, doença alcoólica, esteatose) descritas em prontuários e indivíduos com outras formas clínicas de esquistossomose (Distúrbios vasculares pulmonares, formas pseudoneoplásicas, nefropatia esquistossomótica e mieloraculopatia esquistossomótica) foram excluídos deste estudo.

As principais exposições avaliadas foram os polimorfismos (OO/AO) *MBL*, que no contexto da hipótese deste estudo, foram investigadas para associações com a regressão da FPP, como um fator protetivo para evolução da doença.

A regressão do padrão e grau de FPP foram consideradas como variáveis dependentes. As demais variáveis analisadas foram idade, sexo, hemorragia digestiva alta, tratamento para hemorragia digestiva alta, contato com água contaminada após tratamento, contato com água contaminada atualmente e fatores clínicos como padrão e grau de fibrose periportal. As informações sobre essas variáveis foram obtidas por meio de consulta aos prontuários, através de um formulário.

Os Polimorfismos na região estrutural (OO/AO) - Éxon 1 do gene *MBL* foram determinados por estudo prévio no período de 2012 e 2013 por meio da técnica de PCR (reação em cadeia da polimerase) em Tempo Real (Constantino et al, 2017) ⁽¹³⁾.

Para análise dos dados foi utilizado o software EPIINFO, versão 7.2. O risco relativo (RR) e o intervalo de confiança de 95% (IC) foram utilizados por análise bivariada para verificar a associação entre fatores clássicos e a frequência dos polimorfismos genotípicos (OO/AO) *MBL* com a regressão do padrão e grau de FPP do grupo exposto, considerando a regressão do grau e padrão de fibrose como variáveis dependentes, e as variáveis selecionadas como independentes. A associação foi considerada significativa quando $p < 0,05$.

O estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinki e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco, sob o protocolo 113.199 e CAAE 03161512.6.0000.5208.

Resultados

Neste estudo, inicialmente foram selecionados 86 pacientes, destes, 16 foram excluídos por não apresentarem seguimento de ultrassonografias pré e pós-tratamento específico, e 1 foi excluído por apresentar Hipertensão pulmonar associado, ao final foram arrolados 69 pacientes (Figura 1).

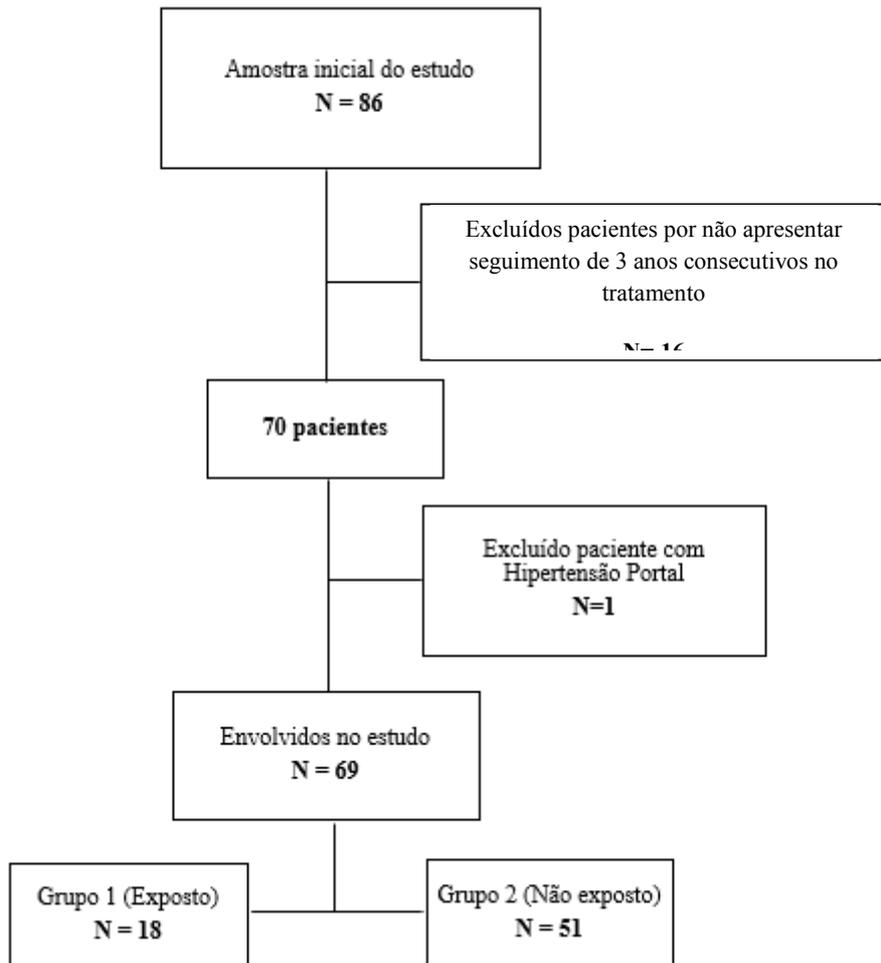


FIGURA 1 Fluxograma de Elegibilidade de pacientes

As distribuições de frequência das variáveis sociodemográficas e clínicas estão descritas na Tabela 1. Não houve diferença quanto a predominância do sexo e a média de idade foi de 57 anos (± 11 anos).

Não houve evidência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos de exposição e as variáveis sexo, HDA, tratamento para HDA, contato com água contaminada após o tratamento, contato com água contaminada atualmente (Tabela 1).

TABELA 1 Distribuição de variáveis sociodemográficas e clínicas de acordo com polimorfismos (OO/AO) *MBL* em pacientes com Esquistossomose Mansoni no estado de Pernambuco, Brasil

Características	<u>Grupo 1 (n=18)</u>		<u>Grupo 2 (n=51)</u>		x ²	p-valor
	n	%	n	%		
Sexo						
Masculino	10	55,56	20	39,22%	0,857	0,354
Feminino	8	44,44	31	60,78%		
Total	8	100	51	100		
HDA						
Sim	9	50	22	43,14	0,552	0,758
Não	9	50	28	54,90		
Não há informação	-	0	1	1,96		
Total	18	100	51	100		
Tratamento para HDA						
Esplenectomia	3	16,67	4	7,84	2,922	0,571
EDA	4	22,22	6	11,76		
Esplenectomia + EDA	4	22,22	15	29,41		
Não tratou	7	38,89	25	49,02		
Não há informação	-	0	1	1,97		
Total	18	100	51	100		
Contato com foco após tratamento						
Sim	1	5,55	8	15,69	0,476	0,490
Não	17	94,45	43	84,31		
Total	18	100	51	100		
Contato atual com foco						
Sim	-	0	4	7,84	0,406	0,523
Não	18	100	47	92,16		
Total	18	100	51	100		

HDA: hemorragia digestiva alta; EDA: tratamento endoscópico; N: número de pacientes; x² : Teste Qui-quadrado; p-valor – x².

Não houve evidência de associação estatisticamente significativa entre sexo, HDA, tratamento para HDA, contato com água contaminada após o tratamento, contato atual com água contaminada e os genótipos Éxon 1 *MBL* com a regressão do padrão de FPP (Tabela 2).

TABELA 2 Análise bivariada de associações entre variáveis sociodemográficas, clínicas, polimorfismos (OO/AO) *MBL* e a regressão do padrão da fibrose periportal em pacientes com Esquistossomose Mansonii no estado de Pernambuco, Brasil.

Características	<u>Sim (n=13)</u>		<u>Não (n=48)</u>		RR	IC 95%	p-valor
	n	%	n	%			
Sexo*							
Masculino	6	46,15	20	41,67	1,15	[0,35 - 4,11]	1,000
Feminino	7	53,85	28	58,33	1		
Total	13	100	48	100			
HDA*							
Sim	5	38,46	22	45,83	0,787	[0,29 - 2,13]	0,872
Não	8	61,54	26	54,17	1		
Total	13	100	48	100			
Tratamento para HDA*							
Tratado	6	46,15	26	54,16	0,776	[0,29 - 2,04]	0,756
Não tratado	7	53,85	22	45,84	1		
Total	13	100	48	100			
Contato atual com foco*							
Sim	-	0	4	8,33	undefined	-	0,656
Não	13	100	44	91,67			
Total	13	100	48	100			
Contato com foco após tratamento*							
Sim	2	15,38	5	10,42	1,40	[0,38 - 5,06]	0,993
Não	11	84,62	43	89,58	1		
Total	13	100	48	100			
Genótipo (Éxon 1) <i>MBL</i>*							
AO/OO	6	46,15	11	22,92	2,21	[0,87 - 5,65]	0,160
AA	7	53,85	37	77,08	1		
TOTAL	13	100	48	100			

*Foram avaliados 61 pacientes quanto ao padrão de fibrose periportal, pois foram excluídos 8 pacientes que não apresentavam informação sobre padrão de fibrose descrito em prontuário.

HDA: hemorragia digestiva alta; EDA: tratamento endoscópico; MBL: Lectina ligante de manose; N: número de pacientes; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança; P-valor: RR

Não houve evidência de associação estatisticamente significativa entre sexo, HDA, tratamento para HDA, contato com água contaminada após o tratamento, contato atual com água contaminada e os genótipos Éxon 1 do gene *MBL* com a regressão do grau de FPP (Tabela 3).

TABELA 3 Análise bivariada de associações entre variáveis sociodemográficas, clínicas, polimorfismos (OO/AO) *MBL* e a regressão do grau da fibrose periportal em pacientes com Esquistossomose Mansonii no estado de Pernambuco, Brasil.

Características	Regressão do Grau de Fibrose Periportal						p-valor
	Sim (n=17)		Não (n=52)		RR	IC 95%	
	n	%	n	%			
Sexo							
Masculino	7	41,18	23	44,23	0,91	[0,39- 2,10]	1,00
Feminino	10	58,82	29	55,77	1		
Total	17	100	52	100			
HDA							
Sim	7	41,18	24	46,15	0,85	[0,36- 1,99]	0,938
Não	10	58,82	28	53,85	1		
Total	17	100	52	100			
Tratamento para HDA							
Tratado	9	52,94	27	51,92	1,03	[0,45- 2,35]	1,00
Não tratado	8	47,06	25	48,08	1		
Total	17	100	52	100			
Contato com foco após tratamento							
Sim	4	23,53	5	9,62	2,05	[0,85- 4,91]	0,287
Não	13	76,47	47	90,38	1		
Total	17	100	52	100			
Contato atual com foco							
Sim	2	11,76	2	3,85	2,16	[0,73- 6,35]	0,538
Não	15	88,24	50	96,15	1		

Total	17	100	52	100			
Genótipo							
OO/AO	7	41,18	11	21,15	1,98	[0,88- 4,42]	0,188
AA	10	58,82	41	78,85	1		
Total	17	100	52	100			

HDA: hemorragia digestiva alta; EDA: tratamento endoscópico; MBL: Lectina ligante de manose; N: número de pacientes; RR: risco relativo; IC: intervalor de confiança; P-valor: RR

Discussão

Este estudo avaliou a influência dos polimorfismos (OO/AO) na região Éxon 1 do gene *MBL* na regressão da fibrose periportal esquistossomótica. Trata-se do primeiro artigo que avalia estes polimorfismos na regressão da FPP em um grupo de pacientes com EM no estado de Pernambuco, no Nordeste do Brasil.

Neste estudo, não foi encontrada evidência de associação estatística entre os fatores sociodemográficos, clínicos e os polimorfismos (OO/AO) *MBL* com a regressão da FPP.

Similarmente, Silva et al (2015), avaliaram 79 indivíduos infectados com *S. Mansoni* que apresentavam diferentes padrões de FPP no estado de Pernambuco. Não encontraram evidência de associação entre fatores clássicos como idade, sexo, exposição e tratamento e a gravidade da fibrose periportal. Em contrapartida, encontraram também que os níveis séricos elevados de MBL estavam associados ao padrão avançado de FPP. Os autores sugeriram que níveis elevados de MBL podem contribuir para o dano ao fígado na esquistossomose, podendo ser fator preditivo para severidade da FPP⁽⁸⁾.

Dados semelhantes também foram encontrados por Constantino et al (2017), que analisaram 229 indivíduos infectados pelo *S. Mansoni* em Pernambuco, e encontraram que os níveis séricos de MBL estavam significamente maiores em indivíduos que apresentavam fibrose avançada quando comparado com indivíduos com FPP moderada ou sem fibrose⁽¹³⁾.

Brown et al (2007), ao avaliarem a interação do complexo MBL-MASP-1 e níveis séricos de MBL em 147 pacientes com vírus da hepatite C (VHC), 77 pacientes com doenças

hepáticas não VHC e outro grupo composto por 34 controles saudáveis. Encontraram que a atividade no complexo MBL / MASP-1 estava aumentada no soro de pacientes com VHC com fibrose grave. Sugeriram que os níveis de atividade do complexo também estavam associados com a gravidade da fibrose no fígado ⁽⁷⁾.

Alguns polimorfismos identificados em regiões promotoras e também na região Éxon 1 do gene *MBL* ocasionam alterações funcionais e influenciam a concentração circulante desta proteína. Ainda neste contexto, sabe-se que os níveis séricos elevados, intermediários e baixos de MBL estão, geralmente, relacionados com os genótipos da região Éxon 1 AA, AO e OO, respectivamente (Garred et al., 2006) ⁽¹⁰⁾.

Vallinoto et al (2009), investigaram o impacto de polimorfismos do gene *MBL* na evolução das infecções do vírus da hepatite C, realizaram uma comparação entre dois grupos compostos por 73 pacientes infectados pelo vírus da hepatite C e 92 controles soronegativos, na região amazônica brasileira. Identificaram que não havia associação entre os polimorfismos avaliados e a susceptibilidade à contrair a infecção, bem como também não influenciava na progressão da doença. Os autores consideraram a hipótese de que variações étnicas poderiam ter influenciado esses resultados ⁽¹⁴⁾.

Pedroso et al (2008), analisaram o impacto dos polimorfismos nas regiões promotora e Éxon 1 do gene *MBL* em 102 euro-brasileiros com Hepatite C crônica e outro grupo de controles soronegativos composto por 102 indivíduos, em Curitiba, sul do Brasil. Observaram que os genótipos relacionados com a expressão de níveis intermediários de MBL sérico foram mais frequentes nos pacientes com Hepatite C crônica quando comparado aos pacientes controles saudáveis e que os genótipos que conferem baixos níveis de MBL podem reduzir o risco de Hepatite C crônica ⁽¹⁵⁾.

Em contrapartida, EDMIR et al (2015) encontraram resultados controversos ao analisarem o impacto dos polimorfismos do Éxon 1 *MBL* na hepatite B crônica (CHB) em 67 crianças com CHB e 99 controles saudáveis na Turquia. Os autores encontraram que o genótipo (OO) foi significamente mais frequente nas crianças com CHB quando comparado a população saudável e que o genótipo (AO) foi mais encontrado de forma significante nos pacientes controles saudáveis. Concluíram que o genótipo homozigoto (OO) esteve associado ao desenvolvimento da infecção crônica e à gravidade da doença hepática ⁽¹⁶⁾.

Os resultados do atual estudo não excluem a possibilidade de outras regiões do gene *MBL* influenciarem na regressão do padrão e grau da FPP. Há ainda a possibilidade de o tamanho amostral ter sido insuficiente, bem como, possíveis variações étnicas nesta população.

Desta forma, serão necessários estudos futuros de coorte com uma maior amostra, para uma avaliação mais apurada do possível impacto destes polimorfismos na regressão da FPP.

Em suma, os polimorfismos (OO/AO) *MBL* não estiveram associados à regressão da fibrose após o tratamento específico para Esquistossomose mansoni nesta população brasileira.

Agradecimentos

Os autores são gratos aos pacientes do ambulatório de gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, que aceitaram participar, contribuindo com amostras sem benefício direto a partir dos resultados; os laboratórios de Genética Molecular Humana da Universidade de Pernambuco, onde as análises foram realizadas e ao Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) por disponibilizar os prontuários para consulta. Esta pesquisa foi apoiada pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE - PROPESQ (23076. 019166.2012/63), Brasil.

Conflito de Interesse

Não há conflito de interesse.

Suporte Financeiro

UFPE - PROPESQ (23076. 019166.2012/63).

Referências

1. BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância da Esquistossomose Mansonii – Diretrizes Técnicas. Brasília: Editora: Ministério da Saúde, 2014.
2. Brandt CT, Rino M, Pitta MG, Muniz JS, Silveira DO, Castro CM. Avaliação das citocinas IL-10 e IL-13 como mediadores na progressão da fibrose de Symmers em portadores de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica. Rev Col Bras Cir. 2010; 37(5).
3. Kaatano GM, Min DY; Siza JE, et al. Schistosoma mansoni-Related Hepatosplenic Morbidity in Adult Population on Kome Island, Sengerema District, Tanzania. Korean J Parasitol. 2015; 53:545-551
4. Silva PCV, Gomes AV, Souza TKG et al. Association of SNP (-G1082A) IL-10 with Increase in Severity of Periportal Fibrosis in Schistosomiasis, in the Northeast of Brazil. Testing Genetic. 2014; 18: 1-7.
5. Silva PCV, Domingues ALC, et al. Aspectos epidemiológicos da esquistossomose hepatoesplênica no Estado de Pernambuco, Brasil. Epidemiol Serv Saúde. 2011; 20: 327-336.
6. Souza FPC, Vitorino RR, Costa AP, et al. Esquistossomose mansônica: aspectos gerais, imunologia, patogênese e história natural. Rev Bras Clin Med. 2011; 9: 300-7.
7. Brown KS, Keogh MJ, Tagiuri N, et al. Severe fibrosis in hepatitis C virus-infected patients is associated with increased activity of the mannan-binding lectin(MBL)/MBL-associated serine protease 1 (MASP-1) complex. Clinical and Experimental Immunology. 2006; 147:90-98.

8. Silva PCV, Gomes AV, Cahu GGOM, et al. Evaluation of the cytokine mannose-binding lectin as a mediator of periportal fibrosis progression in patients with schistosomiasis. *Rev Soc Bras Med Tro.* 2015; 48:350-353.
9. Carvalho EG, Utiyama SRR, Kotze LMS et al. Lectina ligante de manose (MBL): características biológicas e associação com doenças. *Rer Bras Alerg Imunopatol.* 2007; 30.
10. Garred P, Larsen F, Seyfarth J. Mannose-binding lectin and its genetic variants. *Genes Immun.* 2006; 7:85-94.
11. Richter J, Domingues ALC, Barata CH, et al. Report of the second satellite symposium on ultrasound in schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001;96: 151–156
12. Cairo Working Group. The use of diagnostic ultrasound in schistosomiasis – attempts at standardization of methodology. *Acta Trop* 1992; 51: 45-63
13. Costantino TS, Lima ELS, Brito LRPB, Silva JL, Coêlho MRCD, Muniz MTC, et al. Association between polymorphisms of the Manose-binding lectin and severity of Periportal Fibrosis in Schistosomiasis, in the Northeast of Brazil. *.Genetic testing and molecular biomarkers.* 2017; 21 (9): 572 -3.
14. Vallinoto ACR, Silva RFP, Hermes RB, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphisms are not associated with susceptibility to hepatitis C virus infection in the Brazilian Amazon region. *Human Immunology.* 2009; 70:754-757.
15. Pedroso MLA, Boldt ABW, Ferrari LP, et al. Mannan-binding lectin *MBL2* gene polymorphism in chronic hepatitis C: association with the severity of liver fibrosis and response to interferon therapy. *Clinical and Experimental Immunology.* 2008; 152: 258–264.

16. Erdemir G, Ozkan TB, Ozgur T. et al. Mannose-Binding Lectin Gene Polymorphism and Chronic Hepatitis B Infection in Children. *Saud J Gastroenterol.* 2015; 21: 84–89.

ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical

Escopo

A Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical é um periódico multidisciplinar, com acesso aberto, que publica pesquisas originais e estudos clínicos sobre Medicina Tropical (incluindo Epidemiologia, Patologia, Imunologia, etc.) e doenças infecciosas. É um periódico oficial da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Os artigos de revisão são a convite do Editor, mas também publica artigos originais, comunicações breves, relatos de caso, editoriais, cartas ao editor, imagens em doenças infecciosas e parasitárias, relatórios técnicos e números especiais (suplementos). A Revista possui um sistema de revisão por pares, é publicada em inglês e sua periodicidade é bimestral e o conteúdo é de acesso livre para os leitores e nenhuma taxa é cobrada dos autores.

Considerando que a partir de 2016, a Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical apenas recebeu suporte financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), não tendo recebido fomento de nenhum outro órgão. O suporte financeiro foi essencial para garantir a qualidade, a melhoria do fator de impacto, número de citações, a geração do XML e revisão/edição do inglês em todos os artigos aceitos, que foram pagos pela própria revista.

A partir de 2017, a Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical estabeleceu que, quando necessário, solicitará gentilmente aos autores que paguem pelo serviço profissional de revisão e edição do inglês realizado por uma empresa especializada, na versão final de seus manuscritos aceitos para publicação.

Política de avaliação

Submissões à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical indicam que não foram publicadas anteriormente (exceto resumo) e que não estão sendo consideradas para publicação em outro periódico.

Os manuscritos submetidos com vistas à publicação em nosso periódico, são avaliados inicialmente pelos profissionais da secretaria, quanto à adequação às normas. Em seguida, se estiverem dentro das Normas para Publicação, serão

encaminhados, no mínimo, para dois revisores para avaliação e emissão de parecer fundamentado através do sistema de revisão por pares. Os editores, com base no parecer dos revisores, irão decidir quanto à aceitação ou não do manuscrito.

Tipos de manuscrito

A Revista convida à publicação Artigos Originais, Artigos de Revisão e Minirrevisões, Editoriais, Comunicações Breves, Relatos de Casos, Relatórios Técnicos, Imagens em Doenças Infecciosas, Cartas e Números Especiais.

Artigos Originais: devem relatar pesquisas originais que não tenham sido publicadas ou consideradas para publicação em outros periódicos. O limite de palavras é de 3.500 (excluindo resumo, título e referências). O manuscrito deve conter resumo estruturado com até 250 palavras, com os tópicos Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões. O Manuscrito deve ser organizado incluindo os seguintes tópicos: Título, Título Corrente, Resumo Estruturado, Palavras-Chaves (máximo de cinco), Texto do Manuscrito (Introdução, Métodos, Resultados, Discussão), Agradecimentos, Conflito de Interesses, Suporte Financeiro, Lista de Referências e Título das Figuras/Legendas. Um total de cinco ilustrações (tabelas e figuras) é permitido.

Artigos de Revisão: devem ser uma análise crítica de avanços recentes e não apenas revisão da literatura, geralmente a convite do editor. Artigos de Revisão têm o limite de 3.500 palavras (excluindo resumo, título e referências). Devem ter resumo com até 250 palavras (não estruturado). Cinco ilustrações são permitidas (tabelas e figuras). São publicadas também minirrevisões. Minirrevisões têm no máximo 3.000 palavras (excluindo resumo, título e referências). Devem ter resumo (não estruturado) com até 200 palavras, três ilustrações (tabelas e figuras) e máximo de 3.000 palavras. O Manuscrito deve ser organizado incluindo os seguintes tópicos: Título, Título Corrente, Resumo não estruturado, Palavras-Chaves (máximo de cinco), Texto do Manuscrito, Agradecimentos, Conflito de Interesses, Suporte Financeiro, Lista de Referências e Título das Figuras/Legendas

Editoriais: usualmente, escritos a convite, considerando os tópicos da área de enfoque da revista, não excedendo a 1.500 palavras, sem resumo e palavras-chaves e no máximo uma figura ou tabela e dez referências.

Comunicações Breves: devem ser relatos sobre novos resultados interessantes dentro da área de abrangência da revista. As comunicações breves devem ter no máximo 2.000 palavras (excluindo resumo, título e referências); Devem

conter resumo estruturado com no máximo 100 palavras (com os tópicos Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões) e com até 15 referências. Um máximo de três ilustrações (tabelas e figuras) é permitido. Até três palavras-chaves devem ser fornecidos. O corpo do manuscrito não devem conter subdivisões ou subtópicos. Agradecimentos, Conflito de Interesses, Suporte Financeiro devem ser incluídos.

Relatos de Casos: devem ser relatos breves com extensão máxima de 1.500 palavras (excluindo título, resumo e referências), com máximo de três ilustrações (tabelas e figuras), até 12 referências, resumo não estruturado com no máximo 100 palavras e três palavras-chaves. O Manuscrito deve ser organizado incluindo os seguintes tópicos: Título, Título Corrente, Resumo, Palavras-Chaves, Texto do Manuscrito (Introdução, Relato de Caso, Discussão), Lista de Referências e Título das Figuras/Legendas. Agradecimentos, Conflito de Interesses, Suporte Financeiro devem ser incluídos.

Relatórios Técnicos: devem ser precisos e relatar os resultados e recomendações de uma reunião de *experts*. Será considerado, se formatado como um editorial.

Imagens em Doenças Infecciosas: até três figuras com a melhor qualidade possível. Até três autores e até três referências são permitidos. O tamanho máximo é de 250 palavras (excluindo título e referências) com ênfase na descrição da figura. Os temas devem envolver alguma lição clínica, contendo título e a descrição das figuras.

Cartas: leitores são encorajados a escrever sobre qualquer tópico relacionado a doenças infecciosas e medicina tropical de acordo com o escopo da Revista. Não devem exceder 1.200 palavras, sem resumo e palavras-chaves, com apenas uma inserção (figura ou tabela) e pode tratar de material anteriormente publicado na revista, com até 12 referências.

Números Especiais: Propostas de números especiais devem ser feitas ao o Editor e/ou Editor Convidado. A proposta será analisada levando em consideração o tema, organização do programa ou produção de acordo com escopo da revista.

Preparação do manuscrito

Autores são aconselhados a ler atentamente estas instruções e segui-las para garantir que o processo de revisão e publicação de seu manuscrito seja tão eficiente e rápido quanto possível. Os editores reservam-se o direito de devolver manuscritos que não estejam em conformidade com estas instruções.

Sistema de Submissão *on-line*: Todos os manuscritos a serem considerados para publicação na Revista da Sociedade

Brasileira de Medicina Tropical devem ser submetidos por via eletrônica através do sistema de submissão *on-line* no endereço: <http://mc04.manuscriptcentral.com/rsbmt-scielo>. O autor deve escolher dentro do item "Tipos de Manuscrito" uma categoria para o manuscrito: Artigos Originais, Editoriais, Artigos de Revisão, Comunicações Breves, Relatos de Casos, Relatórios Técnicos, Imagens em Doenças Infecciosas, Cartas, Réplica à Carta ou Outros (quando não se encaixar em nenhuma das categorias listadas). A responsabilidade pelo conteúdo do manuscrito é inteiramente do autor e seus co-autores.

Carta de Apresentação: a) deve conter uma declaração, assegurando de que se trata de pesquisa original e que, ainda, não foi publicada, nem está sendo considerada por outro periódico científico. Devem constar, também, que os dados/resultados do manuscrito não são plágio. b) deve ser assinada por todos os autores e, na impossibilidade restrita, o autor principal e o último autor podem assinar pelos outros co-autores, mediante procuração. c) Os autores devem incluir na *Cover Letter* uma declaração de ciência de que o manuscrito, após submetido, não poderá ter a ordem, nem o número de autores alterados, sem justificativa e/ou informação à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. d) Devem declarar que concordam, caso o manuscrito seja aceito para publicação, transferir todos os direitos autorais para a Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.

Contribuição dos autores: Os autores devem incluir, em documento separado, uma declaração de responsabilidade especificando a contribuição, de cada um, no estudo.

Edição da Pré-Submissão: todos os manuscritos submetidos à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical devem ser em inglês. É altamente recomendável que os autores utilizem os serviços de uma empresa profissional de edição e/ou tradução. A revisão/edição da língua inglesa não garante que o manuscrito será aceito para publicação.

Formatação do manuscrito

O manuscrito deve ser preparado usando *software* padrão de processamento de textos e deve ser impresso (fonte *Times New Roman* tamanho 12) com espaço duplo em todo o texto, título/legendas para as figuras, e referências, margens com pelos menos 3cm. O manuscrito deve ser dividido nas seguintes seções: Cartão de Apresentação (endereçada ao Editor-Chefe), Página de Título, Título, Resumo, palavras-chaves, Texto do Manuscrito, Agradecimentos, Declaração de Conflito de Interesses, Suporte Financeiro, Lista de Referências, Título das Figuras/Legendas. A Carta de Apresentação, Página de Título, Agradecimentos e Suporte Financeiro devem ser incluídos em documentos separados (estes dois últimos podem ser incluídos junto

com a Página de Título). Abreviações devem ser usadas com moderação.

Página de Título: deve incluir o nome dos autores na ordem direta e sem abreviações, afiliações institucionais (Departamento, Instituição, Cidade, Estado e País de cada autor). O endereço completo do autor para correspondência deve ser especificado, incluindo telefone, fax e e-mail. Na página de título também podem ser incluídos agradecimentos e suporte financeiro. A quantidade de autores por manuscrito deve ser limitada ao número real de autores que realmente contribuíram com o manuscrito, exceto para estudos multicêntricos nacionais e internacionais, que devem limitar-se a vinte autores. Quando exceder a vinte autores, o restante será publicado em notas de rodapé.

Indicação de potenciais revisores: Os autores são convidados a fornecer os nomes e informações de contato (e-mail e telefone) por três potenciais revisores imparciais. Favor informar revisores de instituições diferentes dos autores.

Título: deve ser conciso, claro e o mais informativo possível, não deve conter abreviações e não deve exceder a 200 caracteres, incluindo espaços.

Título Corrente: com no máximo 40 caracteres.

Resumo Estruturado: deve condensar os resultados obtidos e as principais conclusões de tal forma que um leitor, não familiarizado com o assunto tratado no texto, consiga entender as implicações do artigo. O resumo não deve exceder 250 palavras (100 palavras no caso de comunicações breves) e abreviações devem ser evitadas. Deve ser subdividido em: Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões.

Palavras-chaves: 3 a 6 palavras devem ser listados em Inglês, imediatamente abaixo do resumo estruturado.

Introdução: deve ser curta e destacar os propósitos para o qual o estudo foi realizado. Apenas quando necessário citar estudos anteriores de relevância.

Métodos: devem ser suficientemente detalhados para que os leitores e revisores possam compreender precisamente o que foi feito e permitir que seja repetido por outros. Técnicas-padrões precisam apenas ser citadas.

Ética: em caso de experimentos em seres humanos, indicar se os procedimentos realizados estão em acordo com os padrões éticos do comitê de experimentação humana responsável (institucional, regional ou nacional) e com a Declaração de Helsinki de 1964, revisada em 1975, 1983, 1989, 1996 e 2000. Quando do relato de experimentos, em animais, indicar se seguiu um guia do conselho nacional de pesquisa, ou qualquer lei sobre o cuidado e uso de animais em laboratório foram seguidas e o número de aprovação deve ser enviado à Revista. No caso de pesquisa em seres humanos, os autores devem incluir na seção métodos no subtítulo Considerações Éticas uma declaração de que o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética

Institucional.

Ensaio Clínico: No caso de Ensaio Clínicos, o manuscrito deve ser acompanhado pelo número e órgão de registro do ensaio clínico (Plataforma REBEC). Estes requisitos estão de acordo com a BIREME/OPAS/OMS e o Comitê Internacional dos Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org>) e do Workshop ICTPR.

Resultados: devem ser um relato conciso e impessoal da nova informação. Evitar repetir no texto os dados apresentados em tabelas e ilustrações.

Discussão: deve relacionar-se diretamente com o estudo que está sendo relatado. Não incluir uma revisão geral sobre o assunto, evitando que se torne excessivamente longa.

Agradecimentos: devem ser curtos, concisos e restritos aqueles realmente necessários, e, no caso de órgãos de fomento não usar siglas.

Conflito de Interesse: todos os autores devem revelar qualquer tipo de conflito de interesse existente durante o desenvolvimento do estudo.

Suporte Financeiro: informar todos os tipos de fomento recebidos de agências de fomento ou demais órgãos ou instituições financiadoras da pesquisa.

Referências: devem ser numeradas consecutivamente, na medida em que aparecem no texto. Listar todos os autores quando houver até seis. Para sete ou mais, listar os seis primeiros, seguido por "et al". Digitar a lista de referências com espaçamento duplo em folha separada e no final do manuscrito. Referências de comunicações pessoais, dados não publicados ou manuscritos "em preparação" ou "submetidos para publicação" não devem constar da lista de referência. Se essenciais, podem ser incorporados em local apropriado no texto, entre parênteses da seguinte forma: (AB Figueiredo: Comunicação Pessoal, 1980); (CD Dias, EF Oliveira: dados não publicados). Citações no texto devem ser feitas pelo respectivo número das referências, acima da palavra correspondente, em ordem numérica crescente, separados por vírgula ou por hífen quando houver uma sequência sem intervalo. Ex.: Mundo^{1,2}; Vida^{30,42,44-50}. As referências no fim do manuscrito devem estar de acordo com o sistema de requisitos uniformes utilizado para manuscritos enviados para periódicos biomédicos (Consulte: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>). Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no *Index Medicus* (Consulte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>).

A responsabilidade pelas citações bibliográficas contidas no texto e na lista de referências recai exclusivamente sobre os autores.

Alguns exemplos de referências:

1. **Citação de Artigos em Geral:** Sobrenome seguido das iniciais

dos seis primeiros autores. Para sete ou mais autores, liste os seis primeiros, seguidos de "et al."), título completo do artigo (no idioma original), título abreviado do periódico (pode ser encontrado

Em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>), ano de publicação, volume (número), páginas inicial e final abreviada.

Exemplo 1: Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005;62(1):112-6.

Exemplo 2: Freitas EC, Oliveira MF, Vasconcelos ASOB, Filho JDS, Viana CEM, Gomes KCMS, et al. Analysis of the seroprevalence of and factors associated with Chagas disease in an endemic area in northeastern Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2016;50(1):115-21.

2. **Capítulo de livro:** Sobrenome seguido das iniciais dos autores do capítulo, título completo do capítulo, editores, título do livro, Edição, local de publicação: editor, ano de publicação, páginas inicial e final do capítulo abreviada.

Exemplo: Blaxter PS, Farnsworth TP. Social health and class inequalities. In: Carter C, Peel JR, editors. Equalities and inequalities in health. 2nd ed. London: Academic Press; 1976. p. 165-78.

1. **Livro:** Sobrenome seguido das iniciais dos autores do livro, título do livro, edição, local de publicação: editor, ano de publicação e número de páginas do livro.

Exemplo: Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p.

4. **Sites:** Nome do autor/organização. Título da página [Internet]. Local de publicação: Nome do editor; Data ou ano de publicação [atualizado ano mês dia; Citado ano mês dia]. Disponível em: endereço.

Exemplo: Diabetes Australia. Diabetes globally [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; 2012 [updated 2012 June 15; cited 2012 Nov 5]. Available from: <http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/DiabetesGlobally/>

5. **Dissertação/Tese:** A Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical não aceitará a citação de dissertação/mestrado, teses de doutorado ou similar.

Ilustrações: devem ser submetidas, em arquivos separados, nomeados apenas com o número das figuras (exemplo: Figura 1; Figura 2). Todas as figuras devem ter numeração arábica, citadas no texto, pela primeira vez, em ordem numérica crescente.

Título e Legendas: devem ser digitados com espaçamento duplo no final do manuscrito.

Dimensões: As dimensões das figuras não devem ultrapassar o limite de 18cm de largura por 23cm de altura. Veja abaixo a correta configuração para cada formato de figura:

- **Imagens/Fotografias:** devem ser obrigatoriamente submetidas em alta resolução no formato **TIFF**. Certifique-se que a mesma foi capturada na resolução mínima de 600 DPI, preferencialmente entre 900-1200dpi, preparadas utilizando programa de Editoração de Imagens (*Adobe Photoshop, Corel Photo Paint, etc*).
- **Gráficos:** Devem ser criados usando software estatístico e devem ser salvos/exportados com a extensão original (**.xls, .xlsx, .wmf, .eps ou .pdf**).
- **Mapas:** devem ser vetorizadas (desenhados) profissionalmente utilizando os softwares *Corel Draw* ou *Illustrator* em alta resolução.

Tabelas: devem ser digitadas com espaçamento simples, com título curto e descritivo (acima da tabela) e submetidas em arquivos separados. Legendas para cada tabela devem aparecer abaixo da mesma. O significado de todas as siglas e símbolos utilizados na tabela devem constar no rodapé da tabela. Todas as tabelas devem ter numeração arábica, citadas no texto, em ordem numérica crescente. Tabelas não devem ter linhas verticais, e linhas horizontais devem ser limitadas ao mínimo. Tabelas devem ter no máximo 18cm de largura por 23cm de altura, fonte *Times New Roman*, tamanho 9.

Processo de Envio: os artigos submetidos à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical deverão utilizar apenas a via eletrônica. Todos os manuscritos deverão ser enviados via internet para <http://mc04.manuscriptcentral.com/rsbmt-scielo>, seguindo as instruções no topo de cada tela. O processo de revisão pelos pares também será totalmente pela via eletrônica.

Sobre Reenvio e Revisões: a revista diferencia entre: a) manuscritos que foram rejeitados e b) manuscritos que serão re-avaliados após a realização das correções que foram solicitadas aos autores.

Reenvio: caso o autor receba uma carta informando que seu trabalho foi rejeitado e queira que os editores reconsiderem tal decisão, o autor poderá re-enviá-lo. Neste caso será gerado um novo número para o manuscrito.

Revisão: caso seja necessário refazer seu manuscrito com base nas recomendações e sugestões dos revisores, ao devolvê-lo, para uma segunda análise, por favor, encaminhe o manuscrito revisado e informe o mesmo número do manuscrito.

Após a Aceitação: Uma vez aceito para publicação, o processo de publicação inclui os passos abaixo:

1. Formulário de concessão de direitos autorais, fornecido pela secretaria da revista, deve retornar para a revista assinado pelos autores.
2. Provas: serão enviadas ao autor responsável, mencionado no endereço para correspondência, no formato PDF, para que o

texto seja cuidadosamente conferido. Nesta etapa do processo de edição, não serão permitidas mudanças na estrutura do manuscrito. Após os autores receberem as provas, deverão devolvê-las assim que possível.

3. Os artigos aceitos comporão os números impressos obedecendo ao cronograma em que foram submetidos, revisados e aceitos.
4. Todos os artigos aceitos que ainda não tenham sido impressos estarão disponíveis on-line enquanto aguardam publicação na versão impressa (*ahead of print*).

Custos de Publicação: Não haverá custos de publicação.

A Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical não indica qualquer tipo de serviços de tradução.

A tradução de todo manuscrito deve ser realizada antes da submissão do mesmo. A contratação e o pagamento dos serviços de tradução são de responsabilidade dos autores. Custos de publicação de imagens coloridas são de responsabilidade dos autores.

ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DETERMINAÇÃO DOS POLIMORFISMOS DOS GENES MBL2 (MANNOSE-BINDING LECTIN), IL-10 E TNF- α EM PORTADORES DE ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA

Pesquisador: PAULA CAROLINA VALENÇA SILVA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 03161512.6.3001.5207

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Universidade de Pernambuco
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.951.981

Apresentação do Projeto:

O documento em tela foi submetido ao comitê de ética da UFPE como uma emenda do projeto de doutoramento aprovado em sendo aprovado em 30/01/2017 por aquele CEP sendo que o projeto inicial foi aprovado pelo CEP UPE em 02/10/2012.

Foi encaminhado a este CEP em virtude de tratar-se de uma emenda não exclusiva do Centro Coordenador do projeto, sendo reaplicada os comitês de ética os centros participantes.

A emenda trata de uma solicitação de prorrogação da Certificação de Aprovação (CAAE 03161512.6.0000.5208), tendo em vista, que ainda não foi possível cumprir a etapa final do cronograma de experimentos de biologia molecular disposta, inicialmente, neste processo de avaliação por este Comitê. Justificando que o não cumprimento ocorreu devido a um atraso na disponibilidade de recursos adquiridos em Edital de grupo de pesquisa/PROPESQ, 2014, sob nº de processo 0388882/2014-10, para aquisição dos reagentes para realização da técnica de PCR em tempo real (PCR-RT) referente as genotipagens das regiões Éxon 1 e promotor do gene MBL, cujas atividades representam a ultima etapa de atividades propostas neste estudo. Vale salientar que o recurso foi disponibilizado no ano de 2016 quando foram adquiridos os reagentes necessários.

O pesquisador informa que para realização desta etapa final do estudo, foi necessário adicionar outros pesquisadores à Equipe de Pesquisa, cujos currículos Lattes estão anexados na interface da Plataforma Brasil

O mecanismo da fibrose hepática (FH) tem sido objeto de extensa investigação, mas muito ainda continua a ser feito para melhor compreender a complexidade dos mecanismos moleculares. O risco de desenvolver a forma grave hepatoesplênica (HE) da Esquistossomose (EM) aumenta com a gravidade da fibrose, entretanto fatores genéticos do hospedeiro que podem afetar o desfecho clínico da doença devem ser esclarecidos, além da compreensão do processo imunológico das diferentes formas clínicas da doença.

Alguns estudos envolvendo a análise genética da fibrose esquistossomótica, relatam que polimorfismo no promotor do IFN-alfa, que reduz a expressão genética, agrava a fibrose esquistossomótica em algumas populações. Dentre algumas variantes genéticas que podem responder a estas questões, é pouco conhecida a influência de polimorfismo de base

única (SNPs) de genes da IL-10 e TNF-alfa na formação e regulação da fibrose periportal em portadores da forma grave da esquistossomose. Por outro lado, apesar de ser bem conhecida a influência da MBL humana na susceptibilidade ou resistência em algumas doenças decorrentes de mutações no Exon 1 e na região promotora deste gene, também são escassos estudos destas mutações e sua influência na patogenia e epidemiologia em infecções pelo *S. mansoni*. Sendo assim, é possível que as variantes genéticas dos genes IL-10, TNF-alfa possam estar envolvidas nos mecanismos moleculares que envolvem a fibrose hepática em portadores de EM e variações do gene MBL2 que possam estar relacionadas à susceptibilidade de evolução para a forma grave da doença.

Trata-se de estudo tipo caso-controle realizado, com 149 indivíduos portadores de esquistossomose mansônica forma hepatoesplênica com fibrose periportal avançada (Padrão E ou F), de ambos os sexos, com 18 anos de idade ou mais, e como controle serão 149 indivíduos portadores de esquistossomose mansônica forma hepatointestinal, de ambos os sexos, com 18 anos de idade ou mais, todos atendidos no Ambulatório de Esquistossomose do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), no período de Julho/12 a Julho/13. Os pacientes foram atendidos, entrevistados e encaminhados ao laboratório do serviço, para a coleta de exames laboratoriais específicos para o estudo. Uma alíquota de soro será encaminhada para o laboratório do vírus do HC-UFPE para sorologias para Hepatite B e C e o extrato leucocitário foi encaminhado a Laboratório de Biologia Molecular do Centro de Oncohematologia Pediátrica (CEONHPEUPE) para estudo de polimorfismos e dosagens séricas. Os casos e controles foram submetidos à ultrassonografia de abdome superior para confirmação diagnóstica e investigação da presença de fibrose periportal.

Os controles foram selecionados de forma pareada com os casos, pela faixa etária, em uma proporção de um controle para cada caso (1:1).

O diagnóstico de EHE foi feito pela história clínica (antecedentes e exame físico) e Ultrassonografia (USG) de abdome.

A gravidade da doença, neste estudo foi definida pelo acometimento do fígado (fibrose periportal avançada) e baço (esplenomegalia congestiva) pelo *S. mansoni*. Definida pela realização de exames (USG do abdome) e consultas aos prontuários.

Foram diagnosticados como portadores de EHE aqueles pacientes que atenderem aos seguintes critérios: Provenientes de áreas endêmicas; Paciente com história de contato com águas contaminadas; Portador de hepatoesplenomegalia ao exame físico; Ter USG de abdome que confirme fibrose periportal avançada (Padrão E ou F pela Classificação de Niamey) e esplenomegalia; Ausência de outras doenças hepáticas.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Verificar a associação entre polimorfismos de base única dos genes IL-10, TNF- ζ e MBL2, suas respectivas concentrações séricas e a forma grave da doença em portadores de esquistossomose em ambulatório de referência do estado de Pernambuco.

Objetivos Secundários:

1. Comparar as frequências alélicas e genotípicas de variantes polimórficas do promotor da IL-10 nas posições proximais -1082/-819/-592 e do TNF alfa-308 em portadores de forma grave da esquistossomose e controle sem a forma grave da doença.
2. Descrever as frequências alélicas e genotípicas no éxon 1 do gene MBL 2(B, C, D) e na região promotora do gene MBL (X/Y; H/L) em portadores de forma grave da esquistossomose e controle sem a forma grave da doença.
3. Determinar as concentrações séricas da IL-10, TNF- ζ e MBL e comparar nos grupos de pacientes portadores de esquistossomose mansônica;
4. Verificar se existe associação entre polimorfismos dos genes IL-10, TNF- ζ e MBL2 com a forma grave hepatoesplênica da doença.
5. Verificar se existe associação entre concentrações séricas de IL-10, TNF-alfa e MBL2 e seus polimorfismos genéticos com a forma grave hepatoesplênica da doença.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios individuais para os sujeitos da pesquisa foram definidos no projeto inicial e considerados bem definidos pelos pareceristas

Riscos: A entrevista e o exame físico deverão ter uma duração média de 20 minutos, os desconfortos da coleta de sangue poderão ser os mesmos de qualquer outro exame laboratorial, incluindo desconforto no local da punção e eventualmente um pequeno hematoma. A avaliação nutricional com determinação de medidas antropométricas também não acarretará desconfortos.

Este estudo poderá trazer benefícios significativos aos indivíduos participantes, pois poderá diagnosticar precocemente o risco posterior de acometimento pela forma grave da esquistossomose, permitindo uma terapia mais efetiva, com intuito de reduzir a morbidade, melhorar a qualidade de vida e, sobretudo, retardar a progressão de manifestações clínicas graves. Além disso, pode trazer contribuição científica, no sentido de determinar se a presença de polimorfismos genéticos da IL-10, TNF-alfa e MBL Humana constituem fator de risco para o desenvolvimento de forma grave da esquistossomose em Pernambuco. Isto poderá contribuir para estratégias futuras de prevenção e controle da doença, ou seja, a existência de exames de sangue que possam indicar probabilidade de evolução para formas mais severas da doença poderá ser identificada, podendo contribuir para uma orientação ambulatorial mais eficaz.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa de grande importância para a saúde pública. A emenda atende ao que está normatizado pelo CONEP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A folha de rosto, cartas de anuência, TCLE, são referentes a data de inclusão do projeto na plataforma (05/2012)

Nesta emenda foi incluído 5 novos pesquisadores entretanto os currículos de 4 deles estão desatualizados.

Recomendações:

Em virtude do tempo de submissão do projeto inicial recomenda-se que o pesquisador relate em que fase está o projeto e submeta novas cartas de anuência/concessão, e que se reveja os currículos dos pesquisadores

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- Relatar em que fase está o projeto
- atualizar currículos dos pesquisadores
- submeter cronograma para esta fase da pesquisa

Considerações Finais a critério do CEP:

O pleno acompanha o parecer do relator

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_858270_E1.pdf	28/01/2017 20:04:55		Aceito
Outros	relatorio_parcial.docx	28/01/2017 20:02:51	PAULA CAROLINA VALENÇA SILVA	Aceito
Outros	solicitacaonova.pdf	28/01/2017 20:02:14	PAULA CAROLINA VALENÇA SILVA	Aceito
Outros	lattespaulavalenca.pdf	28/01/2017 20:00:38	PAULA CAROLINA VALENÇA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto_cronograma_prorrogado.docx	28/01/2017 19:27:33	PAULA CAROLINA VALENÇA SILVA	Aceito

Investigador	Projeto_cronograma_prorrogado.docx	28/01/2017 19:27:33	PAULA CAROLINA VALENÇA SILVA	Aceito
Outros	lattendstaynan.pdf	28/01/2017 19:24:50	PAULA CAROLINA VALENÇA SILVA	Aceito
Outros	lattesleticia.pdf	28/01/2017 19:24:27	PAULA CAROLINA VALENÇA SILVA	Aceito
Outros	lattesilana.pdf	28/01/2017 19:23:59	PAULA CAROLINA VALENÇA SILVA	Aceito

Outros	lattesclaudinellyBraz.pdf	28/01/2017 19:23:37	PAULA CAROLINA VALENÇA SILVA	Aceito
Outros	lattes.pdf	28/01/2017 19:23:15	PAULA CAROLINA VALENÇA SILVA	Aceito
Outros	folha de rosto correta assinada pela duração do HC.pdf	12/06/2012 14:48:23		Aceito
Outros	carat de anuência ambulatório com carimbo.PDF	21/05/2012 14:25:15		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	APÊNDICE B TCLE..docx	17/05/2012 14:59:59		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto. paula valença.jpg	14/05/2012 14:48:30		Aceito
Outros	CURRÍCULO LATTES.docx	14/05/2012 14:26:50		Aceito
Outros	projeto para CEP. Paula Valença.docx	14/05/2012 12:32:29		Aceito
Outros	declaração de apoio financeiro.pdf	14/05/2012 12:31:45		Aceito
Outros	carta de anuência do CEONHPE.pdf	14/05/2012 12:31:16		Aceito
Outros	APÊNDICE A.docx	11/05/2012 12:51:38		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 07 de Março de 2017

Assinado por:

**Marco Aurélio de Valois
Correia Junior (Coordenador)**