

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DE PORTO ALEGRE – UFCSPA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**Simone Perazzoli**

**Suscetibilidade à Neuropatia  
Periférica por Talidomida: Avaliação  
da Prevalência de Polimorfismos  
entre Variantes Genéticas SERPINB2  
e PKNOX1 em Pacientes com  
Eritema Nodoso Hansênico**

**UFCSPA**

Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

**Porto Alegre  
2024**

**Simone Perazzoli**

**Suscetibilidade à Neuropatia  
Periférica por Talidomida: Avaliação  
da Prevalência de Polimorfismos  
entre Variantes Genéticas SERPINB2  
e PKNOX1 em Pacientes com  
Eritema Nodoso Hansênico**

Dissertação submetida ao Programa  
de Pós-Graduação em Patologia da  
Universidade Federal de Ciências da  
Saúde de Porto Alegre como  
requisito para a obtenção do grau de  
Mestre

Orientador: Prof. Dr. Renan Rangel Bonamigo  
Coorientadora: Profa. Dra. Fernanda Sales Luiz Vianna

**Porto Alegre  
2024**

## Catalogação na Publicação

Perazzoli, Simone

Suscetibilidade à neuropatia periférica por Talidomida: avaliação da prevalência de polimorfismos entre variantes genéticas SERPINB2 e PKNOX1 em pacientes com Eritema Nodoso Hansênico / Simone Perazzoli. -- 2024. 78 p. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2024.

Orientador(a): Prof. Dr. Renan Rangel Bonamigo ;  
coorientador(a): Profa. Dra. Fernanda Sales Luiz Vianna.

1. Neuropatia periférica . 2. Polimorfismos . 3. Talidomida. 4. Hanseníase . 5. Eritema nodoso hansênico .  
I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados  
fornecidos pelo(a) autor(a).

## Agradecimentos

A Deus, por me dar forças para enfrentar todo esse processo.

À minha mãe, pelo apoio incondicional e incentivo durante toda minha trajetória acadêmica; por ser minha inspiração e meu exemplo de superação.

Ao meu pai (*in memoriam*), por me ensinar a encarar os desafios com mais serenidade.

Aos meus amigos por compreenderem as minhas ausências nesse período, e especialmente à Ingrid da Silva Santos pelo apoio e incentivo nos momentos mais desafiadores desse processo.

Aos funcionários do Ambulatório de Dermatologia Sanitária, por todo auxílio e colaboração para que fosse possível realizar essa pesquisa; em especial ao enfermeiro Rafael Frigotto Henrique pelo auxílio com a organização das tabelas e ao Paulo Cezar de Moraes pela dedicação aos pacientes e assistência durante este estudo.

À Dra. Cristiane Almeida Soares Cattani, por compartilhar sugestões no processo da pesquisa.

À Dra. Leticia Maria Eidt, que me deu sugestões para organizar a coleta dos dados da pesquisa.

Aos pacientes, que me proporcionam muito aprendizado diariamente.

À Dra. Renata Heck, por me incentivar a iniciar esse projeto e por ser um dos meus exemplos na dermatologia.

À Profa. Dra. Fernanda Sales Luiz Vianna, minha coorientadora, por compartilhar seus conhecimentos de genética e auxiliar na organização da dissertação e do artigo.

Ao Prof. Dr. Renan Rangel Bonamigo, meu orientador, a quem tenho muita admiração e respeito, por ser meu exemplo e inspiração; por todos os conhecimentos compartilhados e por me apoiar em todas as etapas desse projeto.

## Resumo da Dissertação

**Introdução:** O Eritema Nodoso Hansênico (ENH) é uma resposta imune humoral ao *Mycobacterium leprae*, e caracteriza-se por nódulos eritematosos associados ou não a sintomas sistêmicos. O principal medicamento utilizado, no Brasil, para tratar o ENH é a talidomida, no entanto a medicação possui efeitos adversos importantes, como neuropatia periférica (NP). É escasso o conhecimento quanto ao perfil do paciente com hanseníase de maior risco para desenvolver NP por talidomida, sendo possível a influência de fatores clínicos e genéticos. Variantes genéticas dos genes *SERPINB2* e *PKNOX1* já foram implicadas com a predisposição para desenvolvimento de NP por talidomida em outros contextos clínicos, como mieloma múltiplo, quimioterapia por taxanos e doença inflamatória intestinal pediátrica. **Objetivos:** Avaliar a prevalência de polimorfismos entre variantes genéticas *SERPINB2* e *PKNOX1* em pacientes com ENH. **Material e Métodos:** Estudo transversal incluindo pacientes com diagnóstico de ENH. Foram avaliadas as variantes genéticas *SERPINB2* e *PKNOX1*, variáveis clínicas relacionadas à doença e a ocorrência de NP em usuários de talidomida com os polimorfismos genéticos. **Resultados:** Foram avaliados 47 pacientes; o polimorfismo rs6103 *SERPINB2* teve uma frequência de 66% do alelo C e 34% o alelo G; o polimorfismo rs2839629 do *PKNOX1* apresentou uma frequência de 75% para o alelo A e 25% para o alelo G. Os que apresentaram neuropatia tiveram maior frequência dos genótipos homocigoto e heterocigoto C (85% e 77,3% respectivamente) para o polimorfismo rs6103 (*SERPINB2*) e dos genótipos homo e heterocigoto A (84% e 80%, respectivamente) para o polimorfismo rs2839629 (*PKNOX1*). Essas diferenças não foram estatisticamente significativas. **Conclusão:** De

acordo com o presente estudo, muitos pacientes com ENH possuem polimorfismos que podem aumentar a suscetibilidade à NP relacionada à talidomida. É provável que fatores genéticos sejam importantes no desenvolvimento desta complicação em pacientes portadores de hanseníase.

**Palavras-chave:** neuropatia periférica, polimorfismos, talidomida; hanseníase, eritema nodoso hansênico.

### **Abstract**

**Introduction:** Erythema nodosum leprosum (ENL) is a humoral immune response to *Mycobacterium leprae* characterized by erythematous nodules associated or not with systemic symptoms. The main drug used to treat ENL in Brazil is thalidomide, but this drug has important adverse effects, such as peripheral neuropathy (PN). Little is known about the profile of patients with leprosy at increased risk of developing thalidomide-induced PN, and the influence of clinical and genetic factors is likely. Genetic variants in *SERPINB2* and *PKNOX1* genes have been implicated in the predisposition to develop thalidomide-induced PN in other clinical settings, such as multiple myeloma, taxane-based chemotherapy, and pediatric inflammatory bowel disease. **Aim of study:** To evaluate the prevalence of polymorphisms in *SERPINB2* and *PKNOX1* variants in patients with ENL. **Materials and methods:** We conducted a cross-sectional study of patients with a diagnosis of ENL. *SERPINB2* and *PKNOX1* variants, disease-related clinical variables, and the occurrence of PN in thalidomide users with genetic polymorphisms were evaluated. **Results:** Forty-seven patients were evaluated. The *SERPINB2*

rs6103 polymorphism had a frequency of 66% for the C allele and 34% for the G allele; the *PKNOX1* rs2839629 polymorphism had a frequency of 75% for the A allele and 25% for the G allele. Patients who developed PN had a higher frequency of homozygous and heterozygous genotypes C (85% and 77.3%, respectively) for rs6103 (*SERPINB2*) and homozygous and heterozygous genotypes A (84% and 80%, respectively) for rs2839629 (*PKNOX1*). These differences were not statistically significant. **Conclusion:** According to the present study, many patients with ENL have polymorphisms that may increase susceptibility to thalidomide-induced PN. Genetic factors might play an important role in the development of this complication in patients with leprosy.

**Keywords:** peripheral neuropathy, polymorphisms, thalidomide, leprosy, erythema nodosum leprosum.

## Abreviações

ABCA1: *ATP Binding Cassette Subfamily A Member 1*

ADS: Ambulatório de Dermatologia Sanitária

BAAR: Bacilo álcool-ácido resistente

BB: Borderline-borderline

bFGF: *Basic fibroblast growth factor*

BL: Borderline-virchowiana

BT: Borderline-tuberculóide

CBS: *Cystathionine Beta-Synthase* - Cistationina Beta-Sintase

COX- 2: Cicloxigenase 2

ENH: Eritema nodoso hansênico

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

ICAM1: *Intercellular Adhesion Molecule 1*

IFN- $\gamma$ : *Interferon-gamma*

IL: *Interleukin*

IL-4: *Interleukin-4*

IL-5: *Interleukin-5*

IL-6: *Interleukin-6*

IL-8: *Interleukin-8*

IL-10: *Interleukin-10*

IL-1 $\beta$ : *Interleukin-1 beta*

ILR: Interleukin receptor

IL2R: Interleukin-2 receptor

IL6R: Interleukin-6 receptor

LL: Virchowiana-virchowiana

*M. leprae: Mycobacterium leprae*

MB: Multibacilar

MCP-1: *monocyte chemoattractant protein-1*

MM: Mieloma Múltiplo

mRNA: *messenger RNA*

NF-κB: *Nuclear factor kappa B*

NK: *Natural Killer*

NOD2: *Nucleotide-binding oligomerisation domain containing 2*

NP: Neuropatia Periférica

NRAMP1: *Natural resistance-associated macrophage protein*

OMS: Organização Mundial da Saúde

PB: Paucibacilar

PBX1: *Pre-B-cell Leukemia Homeobox 1*

PKNOX1: *Pbx/knotted 1 Homeobox 1*

PPARD: *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Delta*

PREP1: *Pbx-regulating protein-1*

PQT: Poliquimioterapia

PQT- U: Poliquimioterapia única

RR: Reação reversa

RS: Rio Grande do Sul

SerpinB2: *Serpin Family B Member 2*

SES: Secretaria Estadual de Saúde

SLC12A6: *Solute Carrier Family 12 Member 6*

SNP: *Single nucleotide polymorphisms*

TALE: *Three-Amino Acid Loop Extension*

TNF- $\alpha$ : *Tumor Necrosis Factor Alpha*

TT: Tuberculoide-tuberculoide

UEF-3: *uPA enhancer fator 3*

UFCSPA: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

uPA: *Urokinase-type plasminogen activator*

UPS: *Ubiquitin-proteasome system*

VEGF: *Vascular endothelial growth factor*

VV: Virchowiana-virchowiana

## SUMÁRIO

<b>1. REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>14</b>
<b>1.1 Hanseníase .....</b>	<b>14</b>
<b>1.1.1 Epidemiologia.....</b>	<b>15</b>
<b>1.1.2 Aspectos clínicos .....</b>	<b>16</b>
<b>1.1.3 Diagnóstico .....</b>	<b>17</b>
<b>1.1.4 Tratamento .....</b>	<b>18</b>
<b>1.2 Episódios reacionais .....</b>	<b>19</b>
1.2.1 Eritema Nodoso Hansênico.....	20
1.2.2 Tratamento do eritema nodoso hansênico .....	21
<b>1.3 Neuropatia periférica associada à hanseníase e induzida pela talidomida .....</b>	<b>23</b>
<b>1.4 Susceptibilidade genética à neuropatia periférica.....</b>	<b>25</b>
<b>2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>29</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>39</b>
3.1 GERAL.....	39
3.2 ESPECÍFICOS.....	39
<b>4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS .....</b>	<b>40</b>
<b>5. CONCLUSÕES .....</b>	<b>58</b>
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>59</b>
<b>7. APÊNDICES .....</b>	<b>60</b>
7.1 Ficha de Pesquisa Clínica .....	60
7.2 Formulário de Prevenção de Incapacidades .....	63
<b>8. ANEXOS .....</b>	<b>66</b>

8.1 Parecer do Comitê de Ética da UFCSPA .....	66
8.2 Parecer do Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – UFRGS .....	71
8.3 Parecer do Comitê de Ética do Hospital Psiquiátrico São Pedro .....	77

## 1. REFERENCIAL TEÓRICO

### 1.1 Hanseníase

A hanseníase é uma doença crônica, infectocontagiosa, granulomatosa, provocada pelo *Mycobacterium leprae*. Lesiona especialmente a pele e sistema nervoso periférico, resultando em incapacidades e deformidades características<sup>1</sup>. O *M. leprae* é um bacilo pertencente ao gênero *Mycobacterium* e a família *Mycobacteriaceae*. É um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), intracelular obrigatório, predominante em macrófagos, podendo acometer células dendríticas e células de Schwann<sup>2,3,4</sup>. Os únicos hospedeiros naturais conhecidos do *M. leprae*, além dos humanos, são os tatus (*Dasypus novemcinctus*)<sup>4,5,6</sup>.

A inalação de gotículas através da mucosa nasal é o modo de transmissão mais significativo. O período médio de incubação é de quatro anos, sendo que em regiões endêmicas infecções latentes assintomáticas podem perdurar por décadas. Uma parcela notável da população destas regiões está infectada com o patógeno, com grande parte apresentando resolução espontânea precoce incluindo casos de doença notória<sup>2,5</sup>. A hanseníase pode atingir pessoas de qualquer sexo ou idade. A incidência é maior entre homens do que mulheres, na maior parte do mundo representada pela razão de 2:1, apresentando picos nas faixas entre de 10-15 e 30-60 anos. Grande parte da população é resistente à infecção pelo *M. leprae*, contudo, certos genótipos são reconhecidos como fatores de risco para hanseníase<sup>5,7</sup>. Além disso, fatores relacionados aos níveis de endemia, condições socioeconômicas, precariedade de saúde e condições individuais aumentam ao risco de desenvolver a doença<sup>8</sup>.

### 1.1.1 Epidemiologia

A hanseníase ocorre em climas tropicais, subtropicais e temperados. É considerada um importante problema de saúde pública em países em desenvolvimento, especialmente na Ásia, África e América do Sul, devido à sua grave sintomatologia e potencialidade em causar incapacidades físicas. No Brasil, a hanseníase é uma doença de notificação compulsória, por sua incidência/prevalência, importância social e econômica, morbidade, e por ser transmissível sujeita a tratamento e controle<sup>7,9</sup>.

Em 2020, a pandemia pelo novo coronavírus causou uma redução de 37% na detecção global de casos de hanseníase<sup>10</sup>. De modo semelhante, no Brasil, a diminuição na detecção de casos novos foi de 35%<sup>10</sup>. A Organização Mundial da Saúde (OMS) anualmente publica um relatório sobre a incidência mundial da hanseníase, abrangendo número de novos casos, prevalência e incapacidades. Em 2019 foram notificados 202.185 novos casos de hanseníase globalmente, o que corresponde a uma taxa de detecção de 25,9 casos por 1 milhão de habitantes<sup>10</sup>. Mundialmente o número de novos casos detectados diminuiu de forma modesta, em 1,2% em relação ao ano anterior. No entanto, em três regiões houve aumento no número, com destaque para o Brasil com 93% dos casos do continente americano<sup>10,11</sup>. A maior parte dos casos de hanseníase no Brasil ocorrem nas regiões Centro-Oeste e Norte. No período de 2012-2016, essas regiões exibiram as maiores taxas de detecção geral. As menores foram registradas nas regiões Sul e Sudeste, sendo Santa Catarina e Rio Grande do Sul os únicos estados a alcançar, em 2005, a meta de eliminação da doença como problema de saúde pública<sup>12</sup>. Assim, o país figura

como segundo país com maior número de casos (atrás somente da Índia), tornando essa doença um importante problema de saúde pública que acarreta sérios impactos sociais, econômicos e sanitários<sup>10,11</sup>.

### **1.1.2 Aspectos clínicos**

Considerando o aspecto clínico heterogêneo da doença, à medida que novos conhecimentos sobre hanseníase foram adquiridos, várias classificações foram propostas<sup>5,7</sup>. As características da hanseníase são dependentes da resposta imunológica do indivíduo infectado, gerando um grande espectro clínico e histopatológico desde um polo de resistência (tuberculóide) a um polo de suscetibilidade (virchowiana – assim denominada no Brasil em substituição ao termo “lepromatosa” da classificação original)<sup>5,13</sup>. A classificação de Ridley-Jopling (1966) é ainda uma das mais utilizadas e engloba características clínicas, histopatológicas, carga bacteriana e o grau de resposta imune mediada por células para definir subgrupos dentro do espectro da doença. As formas polares são intituladas tuberculóide-tuberculóide (TT) e virchowiana-virchowiana (LL). Entre as formas TT e LL existem subgrupos, cujos padrões da hanseníase podem mudar de um polo a outro na evolução natural da doença e incluem: borderline-tuberculóide (BT), borderline-borderline (BB) e borderline-virchowiano (BL)<sup>5,13,14</sup>.

A classificação da OMS, estabelecida com finalidade operacional e terapêutica em 1982, baseia-se no número de lesões e troncos nervosos acometidos. Dessa forma, a hanseníase foi dividida em paucibacilares (PB) e multibacilares (MB), sendo PB aqueles pacientes com até cinco lesões de pele e/ou apenas um tronco nervoso comprometido, enquanto os MB apresentam

mais de cinco lesões e/ou um ou mais troncos nervosos afetados. Em situações de recursos limitados, essa classificação tem se mostrado eficiente para classificação clínica, diagnóstico e tratamento, devido sua natureza simplificada<sup>2,5,13</sup>.

Lesões de pele da forma PB extrema, TT, são hipopigmentadas, bem delimitadas e com baixa carga bacilar. A forma MB extrema, LL, é caracterizada pela fraca formação e granuloma, várias lesões de pele infiltradas com alta carga bacteriana e acometimento de nervos periféricos. As formas intermediárias têm como características múltiplas lesões irregulares e coalescentes, com aspecto de "queijo suíço" e geralmente com baciloscopia positiva<sup>15</sup>.

### **1.1.3 Diagnóstico**

O diagnóstico é clínico, as lesões cutâneas com alteração de sensibilidade são os indicadores em 90% dos pacientes, os 10% restantes expressam apenas sinais neurológicos. Como forma de auxílio, sempre que possível, análises de baciloscopia de raspado intradérmico e biópsia de pele devem ser realizadas. Nas formas paucibacilares - hanseníase indeterminada e tuberculóide - as análises histopatológicas possuem pesquisas baciloscópicas negativas. Considerando-se as limitações laboratoriais, os achados clínicos considerados sempre devem prevalecer para o diagnóstico<sup>4,8</sup>.

#### 1.1.4 Tratamento

O tratamento, padronizado pela OMS em 1982, envolve poliquimioterapia (PQT). O regime de tratamento consiste na associação de três antimicrobianos (rifampicina, dapsona e clofazimina). Para pacientes que apresentam intolerância podem ser utilizados agentes de segunda linha: fluoroquinolonas, minociclina e claritromicina. Até recentemente, a PQT era administrada em dois esquemas terapêuticos distintos, sendo um composto por rifampicina, clofazimina e dapsona para casos multibacilares, e outro, composto apenas por rifampicina e dapsona, destinado aos paucibacilares. No entanto, desde 2018 a OMS passou a preconizar o uso dos três medicamentos para o tratamento de todos os casos de hanseníase, independentemente da classificação operacional, mantendo o tempo de seis doses mensais para casos PB e de 12 doses mensais para os casos MB. No Brasil, esse esquema terapêutico foi oficialmente adotado em 2021, quando passou a ser denominado de PQT-U<sup>10</sup>. O tratamento deve ser iniciado na primeira consulta, o medicamento é dispensado de forma gratuita, acompanhado por equipe treinada com a finalidade de garantir conformidade e identificação precoce de quaisquer reações hansênicas que possam ocorrer<sup>2,4,8</sup>.

Embora regimes de PQT estejam disponíveis em todo o mundo para a cura da hanseníase e isso tenha modificado drasticamente os cuidados do paciente e a cadeia de transmissão da infecção, o impacto clínico da doença é agravado por episódios inflamatórios agudos, referidos como reações hansênicas ou episódios reacionais<sup>5,6,10,16,17</sup>.

## 1.2 Episódios reacionais

As reações hansênicas são episódios inflamatórios agudos que decorrem de alterações no equilíbrio imunológico entre o hospedeiro e o patógeno. São definidas pela ativação ou reativação grave do sistema imune e acometem especialmente os nervos periféricos, sendo a principal causa de morbidade e incapacidades físicas. Podem ocorrer antes, durante ou após o final do tratamento para hanseníase, sendo mais frequentes entre os casos multibacilares, onde focos infecciosos podem ser potenciais desencadeantes<sup>4,5,8,14</sup>. Essas reações hansênicas têm variabilidade de ocorrência entre diferentes populações, acometendo de 30 a 60% dos pacientes em algum momento durante o curso de sua doença<sup>18,19,20</sup>. As reações podem se apresentar com intensa inflamação neural acometendo as fibras sensitivas e motoras dos troncos nervosos periféricos, resultando em perda súbita e até permanente de funções sensoriais, autonômicas e motoras, podendo levar a incapacidades físicas permanentes. Além de agravar as lesões neurais, as reações frequentemente requerem tratamento prolongado com medicamentos que oferecem diversos riscos, como corticosteroides e/ou talidomida. Os tipos de reações hansênicas são chamadas de reação reversa (RR) ou reação do tipo 1 e o Eritema Nodoso Hansênico (ENH) ou reação do tipo 2<sup>4,14</sup>. O diagnóstico precoce das reações da hanseníase é crucial para os esforços de redução dos danos aos tecidos e prevenção de incapacidades, com o tratamento sempre devendo ser implementado assim que estabelecido o diagnóstico<sup>10,21,22</sup>.

A RR ocorre em pacientes que possuem formas clínicas classificadas como borderline (BB, BT e BL) e são entendidas como uma intensificação da

resposta imune mediada por células aos bacilos. É caracterizada por inflamação e dor em lesões preexistentes, que podem ulcerar, algumas vezes produzindo neurite exacerbada, que se manifesta como sensibilidade e lesão neural. As reações tipo 1 ocorrem tipicamente nos primeiros 6 meses após o início da PQT, embora possam ocorrer em qualquer estágio da doença (inclusive após a conclusão da PQT)<sup>4,14,23</sup>.

### 1.2.1 Eritema Nodoso Hansênico

O ENH é causado por uma resposta imune tipicamente humoral ao *M. leprae*, caracteriza-se por nódulos eritematosos subcutâneos dolorosos que podem ulcerar. Estes nódulos podem ser acompanhados por febre e mal-estar, bem como inflamação dos nervos, gânglios linfáticos, olhos e extremidades, portanto têm uma característica sistêmica<sup>23,24,25</sup>. Assim como nas reações do tipo 1, o ENH pode ocorrer em diferentes momentos da doença (mesmo após a cura) em pacientes com as formas BL ou LL, embora essas reações geralmente apareçam quando os pacientes estão em uso de PQT<sup>16,17,25</sup>.

A hipótese para a ocorrência de ENH é que a quantidade de antígeno disponível durante o tratamento, por ocorrência da morte bacteriana, cause ativação excessiva do sistema imunológico, induzindo um estado inflamatório, principalmente naqueles com alta carga bacilar (MB) no início da terapia<sup>14,20,26</sup>. O ENH resulta em disfunção celular, bem como em complexos antígeno-anticorpo sendo depositados diretamente nos tecidos<sup>23</sup>. Isso pode causar inflamação aguda dos nervos e da pele<sup>27</sup>. Há infiltrado inflamatório de células polimorfonucleares (neutrófilos) acompanhado de vasculite e/ou inflamação da camada subcutânea de tecido adiposo (paniculite)<sup>23,27</sup>. Além da carga bacilar,

outros fatores estão mais associados ao ENH, como sexo masculino e idade superior a 40 anos<sup>17,22,25,28,29</sup>. O ENH também está associado ao aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias<sup>19</sup>.

As lesões de ENH apresentam depósitos de imunoglobulinas, complemento e alguns constituintes micobacterianos, juntamente com expressão de mRNA de interleucina 6 (IL-6), IL-8 e IL-10 e expressão sustentada de mRNA de IL-4 e IL-5<sup>30</sup>. Uma revisão sistemática sobre estudos imunológicos da reação do tipo 2 identificou que a maioria dos trabalhos mostra um aumento significativo das citocinas pró-inflamatórias durante o ENH. O fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) parece ser um regulador chave dessa condição, havendo também substanciais evidências apoiando um papel para o Interferon gama (IFN- $\gamma$ ), bem como de que outras citocinas, como IL-1 $\beta$  e IL-6 ou receptores de citocinas (IL2R e IL6R) também estejam envolvidos nos mecanismos fisiopatológicos do ENH<sup>19,26</sup>.

### **1.2.2 Tratamento do eritema nodoso hansênico**

O tratamento do ENH tem como objetivos principais: controlar a inflamação, aliviar a dor, prevenir desenvolvimento e extensão das lesões, assim como o dano neural. O gerenciamento da reação é essencial na prevenção da disfunção sensorial e motora. Embora exista uma padronização internacional para o tratamento da hanseníase, não há padronização definitiva para o tratamento das reações. Casos classificados como leves podem ser tratados com anti-inflamatórios não esteroidais<sup>23,24,31</sup>. Casos mais graves de reação tipo 2 requerem o uso da talidomida (100-400 mg/dia), sendo, em geral, este o tratamento de primeira escolha no Brasil<sup>29,32,33</sup>. O uso de

corticosteroides sistêmicos também pode ser necessário em caso de envolvimento neural<sup>10,23,25</sup>. Em casos graves o tratamento com a talidomida por ser prolongado, podendo ser usada por meses<sup>24,31,34</sup>.

A talidomida foi utilizada pela primeira vez no ENH em 1965 por um médico israelense que forneceu amostras do fármaco como sedativo para um paciente que não conseguia dormir devido às dores decorrentes da reação. Nesta ocasião, a talidomida já havia sido banida do mercado devido ao seu efeito teratogênico<sup>32,35,36</sup>. Atualmente, a talidomida está indicada para o tratamento do ENH em alguns países, no entanto em alguns locais seu uso ainda é restrito devido a teratogenicidade<sup>23,25,29,33</sup>. Além dessa indicação, suas propriedades anti-inflamatórias, antiangiogênicas e imunomoduladoras permitiram seu retorno em nível mundial para o tratamento de diversas doenças, bem como a síntese de fármacos análogos (Lenalidomida e Pomalidomida)<sup>37,38</sup>.

A efetividade da talidomida no tratamento do ENH é primeiramente devida à sua ação sobre o TNF- $\alpha$ , mas outros mecanismos podem contribuir para seu efeito anti-inflamatório<sup>15</sup>. Ela atua na redução da expressão de citocinas como IL-6, IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  e possivelmente fatores de transcrição como o Fator Nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Além disso, a talidomida modula a expressão de moléculas de adesão e estimula a proliferação de células T citotóxicas, induzindo a produção de citocinas anti-inflamatórias<sup>39</sup>. Ainda, são observados efeitos de inibição da ciclooxigenase 2 (COX- 2) e um efeito anti-angiogênico nas células endoteliais pela modulação da expressão de moléculas de adesão e a produção de fatores angiogênicos, como Fator de Crescimento

Fibroblástico básico (bFGF) e Fator de Crescimento Vascular Endotelial (VEGF)<sup>39,40</sup>.

Tanto os corticoides quanto a talidomida são medicamentos efetivos para controlar sintomas agudos, no entanto, muitos dos pacientes necessitam de regimes prolongados para ambas as reações. O uso prolongado de corticosteroides aumenta o risco de ocorrência de diversos efeitos adversos, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, e infecções oportunistas (como tuberculose ou infecções fúngicas). Dentre os efeitos adversos da talidomida destaca-se neuropatia periférica (NP), sedação e teratogenicidade, esse último implicando em extremo cuidado na sua utilização e restrições legais<sup>8,23,31,41,42</sup>.

### **1.3 Neuropatia periférica associada à hanseníase e induzida pela talidomida**

A NP é caracterizada por uma degeneração dos nervos periféricos, assim como os sensoriais, motores ou fibras nervosas autônomas. Como manifestação mais comum da NP, a neuropatia sensorial apresenta sintomas de dormência, formigamento nas mãos e pés, alterações na sensibilidade ao toque e calor, além de dor neuropática, relatada como dor ardente. A ausência de reflexos, arreflexia, e a redução da propriocepção, que causa falta de coordenação, também podem ocorrer. De forma menos frequente, danos no sistema nervoso motor podem ocorrer e causar fraqueza muscular, atrofia ou fasciculação<sup>43,44,45</sup>.

A NP pode ser induzida por drogas, sendo que na hanseníase as drogas relacionadas a esse efeito adverso são a dapsona e a talidomida. Clinicamente,

a neuropatia pela dapsona pode ser diferenciada pela maior ocorrência de sintomatologia motora, sendo característico o acometimento motor distal. Neste caso, os sintomas sensitivos são incomuns, e se presentes, sempre acompanhados de sintomatologia motora. A recuperação clínica costuma ser completa após a descontinuação da medicação<sup>46</sup>.

A complicação mais importante relacionada ao tratamento com talidomida depois da teratogênese é a NP, a qual foi ofuscada pelos devastadores efeitos teratogênicos<sup>31,47</sup>. As manifestações clínicas incluem parestesia dolorosa simétrica das mãos e pés, comumente acompanhada de perda sensorial nos membros inferiores e fraqueza muscular proximal<sup>31,48,49,50</sup>. Além disso, sintomas da síndrome do túnel do carpo, câimbras e sinais de envolvimento do trato piramidal também podem se desenvolver<sup>31,36,46,51</sup>. Estima-se que a incidência de neuropatia varie entre 10 a 83%<sup>37,48,50,52</sup>. O conhecimento acerca da NP relacionada à talidomida é em grande parte resultante da análise de dados retrospectivos de pacientes com diagnósticos diferentes, alguns dos quais associados à neuropatia.<sup>31,53</sup> Alguns estudos relacionam que a incidência da NP seja associada com a dose acumulada da droga<sup>48,49,50</sup>, porém outros demonstram que mesmo com doses cumulativas baixas, ela pode desenvolver-se, corroborando a ideia de predisposição genética para a sua gênese<sup>37,50,54</sup>. Foi relatado que os sinais e sintomas de neuropatia periférica podem ser irreversíveis ou se resolver lentamente<sup>42,50,54</sup>. Para diminuir o risco de desenvolvimento, os pacientes devem ser orientados quanto aos primeiros sintomas e instruídos a contatar o médico imediatamente em caso de ocorrência. O exame clínico neurológico deve ser realizado mensalmente durante os primeiros 3 meses após o início do tratamento e de

forma periódica a partir de então para detectar sinais de neuropatia. Ao primeiro sinal de NP a terapia com o medicamento deve ser interrompida. Entretanto, a decisão de descontinuar o tratamento permanentemente deve levar em consideração os benefícios do controle da neuropatia subjacente. Além do mais, o tratamento pode ser reiniciado assim que os sintomas de neuropatia periférica desaparecerem<sup>31,53</sup>. Os mecanismos propostos para explicar a neuropatia induzida pela talidomida incluem antiangiogênese, efeitos tóxicos diretos nos gânglios da raiz posterior e desregulação da atividade das neurotrofinas por meio do fator nuclear  $\kappa$ B<sup>48,52,54,55</sup>. Dentre os diferentes fatores que podem aumentar o risco de NP, alguns genes foram identificados na literatura como associados à susceptibilidade à NP induzida por talidomida no tratamento de mieloma múltiplo<sup>37,48,51,54,56</sup>.

#### **1.4 Susceptibilidade genética à neuropatia periférica**

Johnson e colaboradores foram os primeiros a levantar a hipótese de que existem certas condições específicas e predisposições genéticas para o desenvolvimento da polineuropatia pós-talidomida. Eles analisaram o material genético de quase 1.500 pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo (MM). No grupo de estudo, eles examinaram a correlação de 3.404 *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) de genes que codificam proteínas envolvidas na patogênese da doença, o tipo de resposta obtida ao tratamento e a ocorrência de efeitos adversos, como o risco de neuropatia. Eles observaram uma correlação entre a ocorrência de neuropatia e a presença de SNPs selecionados de genes que codificam proteínas envolvidas no transporte de citostáticos através da membrana celular e o desenvolvimento de

multirresistência, adesão, transcrição, migração e formação de metástases tumorais. As variantes ABCA1 (rs363717), ICAM1 (rs1799969), PPARD (rs2076169), SERPINB2 (rs6103) e SLC12A6 (rs7164902) foram significativamente associadas ao risco de desenvolver polineuropatia pós-talidomida<sup>48,51</sup>.

SERPINB2, um membro da família clado B de inibidores de serina protease, é uma das proteínas mais reguladas após o estresse celular<sup>49,57</sup>. Originalmente descrita como um inibidor do ativador do plasminogênio uroquinase (uPA), sua localização citoplasmática predominante sugere uma função intracelular<sup>57,58,59</sup>. Foi relatado que SERPINB2 exibe propriedades citoprotetoras em neurônios, e interage com proteínas intracelulares, incluindo componentes do sistema ubiquitina-proteassoma (UPS). É expresso por vários tipos de células de forma constitutiva (por exemplo, queratinócitos, macrófagos peritoneais, trofoblastos sinciciais) ou induzida após inflamação, infecção ou lesão (por exemplo, monócitos/macrófagos, fibroblastos, células endoteliais)<sup>57,59</sup>. A expressão desregulada de *SERPINB2* e os polimorfismos de *SERPINB2* têm sido associados a várias doenças, incluindo pré-eclâmpsia, asma, periodontite, lúpus e esclerodermia<sup>57</sup>. A expressão de *SERPINB2* em tumores também foi associada a um melhor prognóstico de câncer<sup>57</sup>. A interrupção da homeostase da proteína normal (proteostase), leva ao estresse proteotóxico, sustentando a fisiopatologia da inflamação e disfunção neuronal em lesões agudas e neurodegeneração relacionada à idade<sup>57</sup>. SERPINB2 aumenta rápida e significativamente em modelos de lesão cerebral aguda e essa superexpressão medeia a neuroproteção por meio de mecanismos indefinidos<sup>57</sup>. SERPINB2 também é uma das proteínas mais reguladas em

monócitos/macrófagos após infecção ou estimulação com mediadores inflamatórios<sup>57,60</sup>. Variantes polimórficas no gene *SERPINB2* foram relatadas reduzir o risco de dano neuronal e favorecer a resolução de NP induzida por talidomida, dando suporte à hipótese de que a susceptibilidade genética pode ter uma contribuição significativa na história natural da NP induzida por talidomida<sup>48,49,56</sup>. Em um estudo sobre abortamento recorrente, Andraweera e colaboradores identificaram que o alelo C da variante rs6103 em *SERPINB2* estaria relacionado ao maior risco de aborto na população estudada<sup>61</sup>. O SNP rs6103 substituição G>C foi relacionado com o desenvolvimento de neuropatia induzida por talidomida no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo<sup>48,61</sup>.

PKNOX1, também conhecido como PREP1 (proteína reguladora de Pbx), pertence à superclasse de proteínas TALE (extensão de loop de três aminoácidos) e está localizado no cromossomo 21<sup>56,62,63</sup>. A heterodimerização de PKNOX com PBX1 forma o fator de transcrição UEF-3 (fator potenciador da uroquinase-3) que controla a expressão da interleucina 3 (IL-3), estromelina e ativador do plasminogênio da uroquinase (uPA), uma protease envolvida na fibrinólise e imunidade inata e adaptativa<sup>62</sup>. *PKNOX1* é conhecido por modular a atividade transcricional do gene da proteína quimioatraente de monócitos quimiocina-1 (MCP-1). A MCP-1 está universalmente aumentada em diferentes modelos de dor neuropática e pode ser considerada um biomarcador de dor crônica. A MCP-1 é um importante mediador de danos neurais relacionados a macrófagos em diferentes modelos animais de neuropatias hereditárias e neuropatia desmielinizante inflamatória aguda<sup>64</sup>. O alelo de risco A na variante rs2839629 está associado com altos níveis de expressão de *PKNOX1*, sendo que esses genes *PKNOX1* e *CBS* codificam proteínas que estão envolvidas na

dor neuropática e inflamatória<sup>56,64</sup>. De acordo com Magrangeas foi identificada uma associação significativa entre o genótipo homozigoto rs2839629 AA *PKNOX1* e o alelo portador de rs1024611G CBS sugerindo uma possível interação epistática entre rs2839629 *PKNOX1* e rs1024611 CBS para regular a expressão de MCP-1<sup>64</sup>.

Em síntese, hanseníase é uma doença endêmica no Brasil, e nosso país ocupa o segundo lugar em número de casos da doença no mundo, havendo várias regiões com altos índices da doença. O ENH é uma reação imunológica que afeta pacientes de hanseníase multibacilar, sendo a complicação mais grave da doença e uma importante causa de deficiências e incapacidades associadas à hanseníase. Existem diversos fatores que ocasionam o ENH, cujo aparecimento pode ocorrer mesmo após o término do tratamento da hanseníase. Aliado a isso, o tratamento do ENH é um desafio, pois a reação é recorrente e o medicamento de escolha no Brasil, a talidomida, está associado a importantes efeitos adversos, como a neuropatia periférica, uma complicação que pode definir a interrupção do tratamento. Os genes *SERPINB2* e *PKNOX1* já foram associados à NP induzida por talidomida em pacientes com mieloma múltiplo, porém não há reconhecimento quanto à presença destes genes nos pacientes com hanseníase e ENH, o que possivelmente aumentaria o risco ao desenvolvimento de neuropatia periférica em usuários de talidomida.

## 2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Britton WJ, Lockwood DN. Leprosy. *Lancet*. 2004;363(9416):1209-19.
2. Fischer, M. Leprosy–An Overview Of Clinical Features, Diagnosis, And Treatment. *Jddg: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, V. 15, N. 8, P. 801-827, 2017.
3. Kaur G, Sharma A, Narang T, Dogra S, Kaur J. Characterization of ML0314c of *Mycobacterium leprae* and deciphering its role in the immune response in leprosy patients. *Gene*. 2018;643:26-34.
4. Reibel F, Cambau E, Aubry A. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. *Med Mal Infect*. 2015;45(9):383-93.
5. Lastória JC, Abreu MA. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - part 1. *An Bras Dermatol*. 2014;89(2):205-18.
6. Cruz RCDS, Bühner-Sékula S, Penna MLF, Penna GO, Talhari S. Leprosy: current situation, clinical and laboratory aspects, treatment history and perspective of the uniform multidrug therapy for all patients. *An Bras Dermatol*. 2017;92(6):761-773.
7. Legendre DP, Muzny CA, Swiatlo E. Hansen's disease (Leprosy): current and future pharmacotherapy and treatment of disease-related immunologic reactions. *Pharmacotherapy*. 2012;32(1):27-37
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância e Doenças Transmissíveis. Guia Prático

sobre a Hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Acessado em: 10 de maio de 2023.

9. Penna GO, Domingues CMAS, Siqueira Jr JB, Elkhoury ANSM, Cechinel MP, Grossi MA de F, et al. Doenças dermatológicas de notificação compulsória no Brasil. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2011;86(5):865–77.
10. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
11. Organisation Mondiale de la Santé Global leprosy update, 2018: moving towards a leprosy-free world-Situation de la lèpre dans le monde, 2018: parvenir à un monde exempt de lèpre. 2019;94(35/36):389–411.
12. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de vigilância em saúde. **Boletim Epidemiológico Hanseníase** [Internet]. Brasil. Volume 49 N° 4 – 2018. ISSN 2358-9450. Disponível em: [https://www.saude.ba.gov.br/wpcontent/uploads/2017/11/Boletim\\_epidemiologico\\_hanseniaze\\_2018.pdf](https://www.saude.ba.gov.br/wpcontent/uploads/2017/11/Boletim_epidemiologico_hanseniaze_2018.pdf). Acessado em: 10 de maio de 2023.
13. Talhari C, Talhari S, Penna GO. Clinical aspects of leprosy. *Clin Dermatol*. 2015;33(1):26-37.
14. Nath I, Saini C, Valluri VL. Immunology of leprosy and diagnostic challenges. *Clin Dermatol*. 2015;33(1):90-8.
15. Walker SL, Lockwood DNJ. The clinical and immunological features of leprosy. *Br Med Bull*. 2006; 77–78: 103–121.

16. Chen KH, Lin CY, Su SB, Chen KT. Leprosy: A Review of Epidemiology, Clinical Diagnosis, and Management. *J Trop Med.* 2022;4;2022:8652062.
17. Voorend CG, Post EB. A systematic review on the epidemiological data of erythema nodosum leprosum, a type 2 leprosy reaction. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 3;7(10):e2440.
18. Fava V, Orlova M, Cobat A, Alcaïs A, Mira M, Schurr E. Genetics of leprosy reactions: an overview. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012 Dec;107 Suppl 1:132-42.
19. Polycarpou A, Walker SL, Lockwood DN. A Systematic Review of Immunological Studies of Erythema Nodosum Leprosum. *Front Immunol.* 2017 Mar 13;8:233.
20. Geluk A. Correlates of immune exacerbations in leprosy. *Semin Immunol.* 2018 Oct;39:111-118.
21. Shumet T, Demissie M, Bekele Y. Prevalence of Disability and Associated Factors among Registered Leprosy Patients in All Africa Tb and Leprosy Rehabilitation and Training Centre (ALERT), Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiop J Health Sci.* 2015 Oct;25(4):313-20.
22. Teixeira MAG, Silveira VM da, França ER de. Características epidemiológicas e clínicas das reações hansênicas em indivíduos paucibacilares e multibacilares, atendidos em dois centros de referência para hanseníase, na Cidade de Recife, Estado de Pernambuco. *Rev Soc Bras Med Trop [Internet].* 2010;43(3):287–92.

23. Kahawita IP, Walker SL, Lockwood DNJ. Leprosy type 1 reactions and erythema nodosum leprosum. *An Bras Dermatol*. 2008;83(1):75–82.
24. White C, Franco-Paredes C. Leprosy in the 21st century. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(1):80-94.
25. Walker SL, Balagon M, Darlong J, Doni SN, Hagge DA, Halwai V, et al. Erythema Nodosum Leprosum International Study Group. ENLIST 1: An International Multi-centre Cross-sectional Study of the Clinical Features of Erythema Nodosum Leprosum. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9):e0004065.
26. Silva PHL, Santos LN, Mendes MA, Nery JAC, Sarno EN, Esquenazi D. Involvement of TNF-Producing CD8<sup>+</sup> Effector Memory T Cells with Immunopathogenesis of Erythema Nodosum Leprosum in Leprosy Patients. *Am J Trop Med Hyg*. 2019 Feb;100(2):377-385.
27. Scollard D, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. 2006. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev* 19:338 –381
28. Maciel-Fiuza MF, Costa PDSS, Kowalski TW, Schuler-Faccini L, Bonamigo RR, et al. Evaluation of Polymorphisms in Toll-Like Receptor Genes as Biomarkers of the Response to Treatment of Erythema Nodosum Leprosum. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:713143.
29. Neves D et al. Retrospective study of the morbidity associated with Erythema Nodosum Leprosum in Brazilian leprosy patients. *Leprosy Review*. 2019;90:68–77.

30. Fonseca AB, Simon MD, Cazzaniga RA, de Moura TR, de Almeida RP, Duthie MS, et al. The influence of innate and adaptative immune responses on the differential clinical outcomes of leprosy. *Infect Dis Poverty*. 2017 Feb 6;6(1):5.
31. Costa PDSS, Fraga LR, Kowalski TW, Daxbacher ELR, Schuler-Faccini L, Vianna FSL. Erythema Nodosum Leprosum: Update and challenges on the treatment of a neglected condition. *Acta Trop*. 2018 Jul;183:134-141.
32. Teo S, Resztak KE, Scheffler MA, Kook KA, Zeldis JB, Stirling DI, Thomas SD. Thalidomide in the treatment of leprosy. *Microbes Infect*. 2002 Sep;4(11):1193-202.
33. Sales AM, de Matos HJ, Nery JA, Duppre NC, Sampaio EP, Sarno EN. Double-blind trial of the efficacy of pentoxifylline vs thalidomide for the treatment of type II reaction in leprosy. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(2):243-8.
34. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: [https://portal.saude.pe.gov.br/sites/portal.saude.pe.gov.br/files/diretrizes\\_para\\_eliminao\\_hanseniase\\_manual\\_3fev16\\_isbn\\_nucom\\_final\\_2.pdf](https://portal.saude.pe.gov.br/sites/portal.saude.pe.gov.br/files/diretrizes_para_eliminao_hanseniase_manual_3fev16_isbn_nucom_final_2.pdf). Acessado em: 10 de maio de 2023.
35. Sheskin J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1965 May-Jun;6:303-6.

36. Wines NY, Cooper AJ, Wines MP. Thalidomide in dermatology. *Australas J Dermatol*. 2002 Nov;43(4):229-38; quiz 239-40.
37. Luczkowska K, Litwinska Z, Paczkowska E, Machalinski B. Pathophysiology of drug-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *J Physiol Pharmacol*. 2018;69(2).
38. Ito T, Ando H, Suzuki T, Ogura T, Hotta K, Imamura Y, Yamaguchi Y, Handa H. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science*. 2010 Mar 12;327(5971):1345-50.
39. Mercurio A, Adriani G, Catalano A, Carocci A, Rao L, Lentini G, et al. A Mini-Review on Thalidomide: Chemistry, Mechanisms of Action, Therapeutic Potential and Anti-Angiogenic Properties in Multiple Myeloma. *Curr Med Chem*. 2017;24(25):2736-2744.
40. Vacca A, Scavelli C, Montefusco V, Di Pietro G, Neri A, Mattioli M, et al. Thalidomide downregulates angiogenic genes in bone marrow endothelial cells of patients with active multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 10;23(23):5334-46.
41. Upputuri B, Pallapati MS, Tarwater P, Srikantam A. Thalidomide in the treatment of erythema nodosum leprosum (ENL) in an outpatient setting: A five-year retrospective analysis from a leprosy referral centre in India. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(10):e0008678.
42. Drummond PLM, Santos RMMD, Carvalho GO, Pádua CAM. Adverse events in patients with leprosy on treatment with thalidomide. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019; 11;52:e20180385.
43. Silberman J, Lonial S. Review of peripheral neuropathy in plasma cell disorders. *Hematol Oncol*. 2008 Jun;26(2):55-65.

44. de Freitas MR, Said G. Leprous neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:499-514.
45. Lau KHV. Neurological Complications of Leprosy. *Semin Neurol*. 2019 Aug;39(4):462-471.
46. Wolverton, SE. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. 4th Edition. San Diego. Elsevier; 2020.
47. Leandro JA, Santos FL. História da talidomida no Brasil a partir da mídia impressa (1959-1962). *Saude soc* [Internet]. 2015 Jul;24(3):991–1005.
48. Johnson DC, Corthals SL, Walker BA, Ross FM, Gregory WM, Dickens NJ, et al. Genetic factors underlying the risk of thalidomide-related neuropathy in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011;1;29(7):797-804.
49. Bramuzzo M, Stocco G, Montico M, Arrigo S, Calvi A, Lanteri P, et al. Risk Factors and Outcomes of Thalidomide-induced Peripheral Neuropathy in a Pediatric Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(10):1810-1816.
50. Koeppen S. Treatment of multiple myeloma: thalidomide-, bortezomib-, and lenalidomide-induced peripheral neuropathy. *Oncol Res Treat*. 2014;37(9):506-13.
51. Mlak R, Szudy-Szczyrek A, Mazurek M, Szczyrek M, Homa-Mlak I, Mielnik M, et al. Polymorphisms in the promotor region of the CRBN gene as a predictive factor for peripheral neuropathy in the course of thalidomide-based chemotherapy in multiple myeloma patients. *Br J Haematol*. 2019;186(5):695-705.

52. García-Sanz R, Corchete LA, Alcoceba M, Chillon MC, Jiménez C, Prieto I, et al. GEM (Grupo Español de MM)/PETHEMA (Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) cooperative study group. Prediction of peripheral neuropathy in multiple myeloma patients receiving bortezomib and thalidomide: a genetic study based on a single nucleotide polymorphism array. *Hematol Oncol.* 2017;35(4):746-751.
53. Calabrese L, Fleischer AB. Thalidomide: current and potential clinical applications. *Am J Med.* 2000 Apr 15;108(6):487-95.
54. Tacchetti P, Terragna C, Galli M, Zamagni E, Petrucci MT, Pezzi A, et al. Bortezomib- and thalidomide-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: clinical and molecular analyses of a phase 3 study. *Am J Hematol.* 2014;89(12):1085-91.
55. Chan A, Hertz DL, Morales M, Adams EJ, Gordon S, Tan CJ, et al. Biological predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): MASCC neurological complications working group overview. *Support Care Cancer.* 2019;27(10):3729-3737.
56. Paula PB. [dissertation]. Avaliação de variantes genéticas em ABCA1, CYP2C19, PKNOX1 e SERPINB2 e associação com neuropatia periférica no tratamento com talidomida e/ou bortezomibe em pacientes com mieloma múltiplo [Internet]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2020. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/254089>. Acessado em: 10 de maio de 2023.

57. Lee JA, Yerbury JJ, Farrowell N, Shearer RF, Constantinescu P, Hatters DM, Schroder WA, Suhrbier A, Wilson MR, Saunders DN, Ranson M. SerpinB2 (PAI-2) Modulates Proteostasis via Binding Misfolded Proteins and Promotion of Cytoprotective Inclusion Formation. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130136.
58. Kruithof EK, Baker MS, Bunn CL. Biological and clinical aspects of plasminogen activator inhibitor type 2. *Blood*. 1995;86(11):4007-24.
59. Majoros H, Ujfaludi Z, Borsos BN, Hudacsek VV, Nagy Z, Coin F, et al. SerpinB2 is involved in cellular response upon UV irradiation. *Sci Rep*. 2019;9(1):2753. doi: 10.1038/s41598-019-39073-w.
60. Schroder WA, Le TT, Major L, Street S, Gardner J, Lambley E, et al. A physiological function of inflammation-associated SerpinB2 is regulation of adaptive immunity. *J Immunol*. 2010;184(5):2663-70.
61. Andraweera PH, Dekker GA, Thompson SD, Nowak RC, Jayasekara RW, Dissanayake VH, et al. Polymorphisms in the fibrinolytic pathway genes and the risk of recurrent spontaneous abortion. *Reprod Biomed Online*. 2014;29(6):745-51.
62. Oriente F, Perruolo G, Cimmino I, Cabaro S, Liotti A, Longo M, et al. Prep1, A Homeodomain Transcription Factor Involved in Glucose and Lipid Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jun 28;9:346.
63. Bruckmann C, Tamburri S, De Lorenzi V, Doti N, Monti A, Mathiasen L, et al. Mapping the native interaction surfaces of PREP1 with PBX1 by cross-linking mass-spectrometry and mutagenesis. *Sci Rep*. 2020 Oct 8;10(1):16809.

64. Magrangeas F, Kuiper R, Avet-Loiseau H, Gouraud W, Guérin-Charbonnel C, Ferrer L, et al. Genome-Wide Association Study Identifies a Novel Locus for Bortezomib-Induced Peripheral Neuropathy in European Patients with Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res.* 2016;22(17):4350-4355.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 GERAL**

Avaliar a prevalência de polimorfismos entre variantes genéticas *SERPINB2* e *PKNOX1* em pacientes com eritema nodoso hansênico (ENH) acompanhados no Ambulatório de Dermatologia Sanitária / Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul (ADS-SES/RS).

#### **3.2 ESPECÍFICOS**

- a)** Caracterizar a amostra de pacientes com ENH quanto a fatores clínicos e demográficos.
- b)** Avaliar a frequência de pacientes com ENH e diagnóstico de neuropatia periférica.
- c)** Avaliar a prevalência de polimorfismos entre variantes genéticas *SERPINB2* e *PKNOX1* em pacientes com ENH e neuropatia periférica.
- d)** Estabelecer a prevalência alélica e genotípica das variantes genéticas de *SERPINB2*, *PKNOX1* em pacientes com ENH.

#### 4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS

**Prevalence of genetic variants in *SERPINB2* and *PKNOX1* genes in patients with erythema nodosum leprosum in a sample from southern Brazil**

Simone Perazzoli

Miriã Ferrão Maciel Fiuza

Renata Heck

Fernanda Sales Luiz Vianna

Renan Rangel Bonamigo

Enviado para publicação na Revista **International Journal of Dermatology**

## Prevalence of genetic variants in *SERPINB2* and *PKNOX1* genes in patients with erythema nodosum leprosum in a sample from southern Brazil

**Authors:** Simone Perazzoli<sup>1,\*</sup>, Miriã Ferrão Maciel Fiuza<sup>2</sup>, Fernanda Sales Luiz Vianna<sup>2,4,5</sup>, Renata Heck<sup>3</sup>, Renan Rangel Bonamigo<sup>1,3,6</sup>

### **Affiliations:**

<sup>1</sup>Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre/UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>2</sup>Graduate Program in Genetics and Molecular Biology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul/UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>3</sup> Department of Dermatology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre/HCPA, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>4</sup>Graduate Program in Medical Sciences, Medical School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul/UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>5</sup>Genomic Medicine Laboratory, Center for Experimental Research, Hospital de Clínicas de Porto Alegre/HCPA, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>6</sup>Department of Internal Medicine, Medical School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul/UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil.

\*Corresponding author.

### **Abstract**

#### **Background**

Erythema nodosum leprosum (ENL) is a humoral immune response to *Mycobacterium leprae* characterized by erythematous nodules associated or not with systemic symptoms. The main drug used to treat ENL in Brazil is thalidomide, but peripheral neuropathy (PN) is an important adverse effect to be considered in these patients. Genetic variants in *SERPINB2* and *PKNOX1* genes have been implicated in the predisposition to develop thalidomide-induced PN in patients with multiple myeloma. This study aimed to evaluate the prevalence of polymorphisms in *SERPINB2* and *PKNOX1* variants in patients with ENL.

**Methods**

We conducted a cross-sectional study of patients with a diagnosis of ENL. *SERPINB2* and *PKNOXI* variants, disease-related clinical variables, and the occurrence of PN in thalidomide users with genetic polymorphisms were evaluated.

**Results**

Among the 47 patients included, of those who developed PN, 17 (85%) were carriers of the homozygous genotype C and 17 (77.3%) of the heterozygous genotype C for the *SERPINB2* rs6103 polymorphism, and 21 (84%) were carriers of the homozygous genotype A and 16 (80%) of the heterozygous genotype A for the *PKNOXI* rs2839629 polymorphism.

**Conclusions**

Polymorphisms for genetic variants in *SERPINB2* and *PKNOXI* were found in patients with ENL. These results contribute to the hypothesis, yet to be definitively confirmed, that certain genetic factors are associated with the risk of developing thalidomide-induced PN during the management of ENL.

**Introduction**

Leprosy is an endemic infectious, with a clinical course characterized by the development of several clinical immune responses, including leprosy reactions.<sup>1,2,3,4,5</sup> Erythema nodosum leprosum (ENL) is a humoral immune response to *Mycobacterium leprae* (antigen-antibody complex) characterized by painful erythematous nodules – located in the dermis and hypodermis – that may ulcerate. Systemic symptoms such as fever and malaise as well as inflammation of the nerves, lymph nodes, eyes, and extremities may be present, leading to a highly complex clinical condition.<sup>5,6,7,8,9</sup> ENL may occur at different times during the course of leprosy – and even after cure – in

patients with multibacillary disease, being more common during multidrug therapy (MDT).<sup>3,4,5,8,10</sup> The main drug used to treat ENL in Brazil is thalidomide,<sup>11,12,13</sup> combined or not with other anti-inflammatory drugs.<sup>6,7,14,15</sup> Although effective, thalidomide has important adverse effects, such as teratogenesis and peripheral neuropathy (PN), which may be irreversible.<sup>1,8,13,16</sup> Little is known about the profile of patients with leprosy at increased risk of developing thalidomide-induced PN, and the influence of clinical and genetic factors is likely.<sup>17,18,19,20</sup> Genetic polymorphisms in *SERPINB2* (rs6103) and *PKNOX1* (rs2839629) genes have been associated with thalidomide-induced PN in patients with multiple myeloma,<sup>17,19,21</sup> but in patients with leprosy there is a gap in this knowledge.

In this study, we evaluated the presence of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in *SERPINB2* and *PKNOX1* genes in patients with ENL from a leprosy referral center in southern Brazil.

## **Materials and methods**

### **Sample**

From 2021 to 2023, we conducted a cross-sectional study of patients with a diagnosis of ENL, whether clinically active or in remission, followed up at the State Leprosy Referral Center in Rio Grande do Sul (Sanitary Dermatology Outpatient Clinic/Rio Grande do Sul State Department of Health), southern Brazil. The study was approved by the institution's Research Ethics Committee (approval number 4.460.424).

The following variables were evaluated: age, sex, comorbidities, date of leprosy diagnosis, operational classification, clinical and immunological diagnosis of the disease, occurrence of reactional episodes, treatment of reactions, occurrence and characterization of neuropathy, and polymorphisms in *SERPINB2* and *PKNOX1* genes.

## Genotyping

To analyze polymorphisms, blood samples were collected and processed in the Department of Genetics at the Federal University of Rio Grande do Sul. DNA was extracted using the Flexigene® Blood Kit (Qiagen™, USA). The quantity and quality of the extracted DNA were verified using a Nanodrop 1000 spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific, USA). Genotyping of polymorphisms was performed using the real-time PCR technique, with TaqMan assays (Applied Biosystems, USA) on the StepOne™ system (Applied Biosystems, USA). The following SNPs were analyzed: *SERPINB2* – rs6103 (C\_\_11450583\_30) and *PKNOX1* – rs2839629 (C\_\_1605388\_20).

## Statistical analysis

Descriptive statistics were used to describe the demographic and clinical variables of leprosy and ENL, where categorical data were expressed as relative frequencies and quantitative data as mean values. Hardy-Weinberg equilibrium was assessed for all polymorphisms using the chi-square test. All tests were performed using SPSS®, version 20 (SPSS, IBM, USA). The chi-square test was used to investigate the association between the presence of PN and the different genotypes and to compare the frequency of variants in our study with that of two genetic databases: Genome Aggregation Database (gnomAD, <https://gnomad.broadinstitute.org/>)<sup>22</sup> and Online Archive of Brazilian Mutations (ABraOM, <https://abraom.ib.usp.br/>).<sup>23</sup> The level of significance was set at 5%.

## Results

The clinical characteristics of the patients are shown in [Table 1](#). A total of 47 patients with ENL were included, 33 (70%) men and 14 (30%) women, most (85.1%) aged  $\geq 35$  years. All patients had multibacillary leprosy, and the minority (8%) had grade 0 disability at diagnosis. Regarding MDT (rifampicin, clofazimine, and dapsone), 19 patients (40.4%) used 12 months, 19 (40.4%) used 24 months, and 9 (19.2%) had not yet completed treatment; 26 patients (55.3%) received replacement treatment: 7 patients used the ROM regimen (rifampicin, ofloxacin, and minocycline) and 19 used regimens without dapsone (16 used rifampicin, clofazimine, and ofloxacin; 3 used rifampicin, clofazimine, and minocycline).

Of 47 patients with ENL, 45 (95.7%) developed type 2 reaction alone and 2 developed type 1 reaction concomitantly; 27 (57.4%) developed type 2 reaction during MDT, 13 (27, 7%) before MDT, 4 (8.5%) after MDT completion, and 3 (6.4%) both during and after MDT. In the treatment of ENL, 83% had used or were using thalidomide. Only 20 patients (42.6%) had no previous diseases; 27 (57.4%) had comorbidities, with systemic arterial hypertension and diabetes mellitus as the most frequent ones. Other diseases observed included HIV infection, hypothyroidism, coronary heart disease, stroke, hepatitis B, chronic obstructive pulmonary disease, epilepsy, anxiety, intellectual disability, multiple myeloma, deep vein thrombosis, chronic venous insufficiency, and chemical dependency. In the sample, 39 patients (83%) had PN (55.3% pure sensory; 25.5% mixed).

Regarding the prevalence of the polymorphisms studied in patients with ENL, we found that *SERPINB2* (rs6103) had a frequency of 66% for the C allele and 34% for the G allele, whereas *PKNOX1* (rs2839629) had a frequency of 75% for the A allele and 25% for the G allele (Table 2).

Patients with PN had a higher frequency of homozygous and heterozygous genotypes C (85% and 77.3%, respectively) for rs6103 (*SERPINB2*) and homozygous and heterozygous genotypes A (84% and 80%, respectively) for rs2839629 (*PKNOX1*) (Table 3). However, these results were not statistically significant.

## Discussion

The results contribute to the hypothesis, yet to be definitively confirmed, that certain genetic factors are associated with the risk of developing thalidomide-induced PN during the management of ENL. The primary objective of the study was to identify the presence of genetic variants in *SERPINB2* and *PKNOX1* (genes that have been identified as risk factors for thalidomide-induced neuropathy) in patients with ENL in a sample from Rio Grande do Sul, the southernmost state of Brazil.

The C allele for rs6103 (*SERPINB2*) and A allele for rs2839629 (*PKNOX1*) have already been identified in previous studies<sup>17,19,24</sup> as a risk factor for thalidomide-induced neuropathy. Our study demonstrated the same trend, without statistical significance (possibly due to the small sample size). To our knowledge, no study has been published to date that assesses patients with a diagnosis of ENL for genetic susceptibility to the development of thalidomide-induced PN for *SERPINB2* and *PKNOX1* genes.

Johnson *et al.* were the first to raise the hypothesis that there are specific conditions and genetic predispositions for the development of post-thalidomide polyneuropathy and evaluated the presence of SNPs in the genetic material of patients with multiple myeloma.<sup>19,25</sup> *SERPINB2* (also known as plasminogen activator inhibitor-2 or PAI-2) is a member of the serine protease inhibitor family. It is one of the most upregulated proteins following cellular stress.<sup>26,27</sup> *SERPINB2* increases rapidly and

significantly in acute brain injury models, and this overexpression mediates neuroprotection through undefined mechanisms.<sup>18,26,28,29</sup> Polymorphic variants in the *SERPINB2* gene have been reported to reduce the risk of neuronal damage and favor the resolution of thalidomide-induced PN, supporting the hypothesis that genetic susceptibility may contribute significantly to the natural history of thalidomide-induced PN.<sup>18,19,26,28,30</sup> The genetic variants *ABCA1* (rs363717), *ICAMI* (rs1799969), *PPARD* (rs2076169), *SERPINB2* (rs6103), and *SLC12A6* (rs7164902) have been significantly associated with the risk of developing post-thalidomide polyneuropathy.<sup>25,31</sup>

PKNOX1, also known as PREP1 (Pbx-regulating protein), belongs to the three amino acid loop extension (TALE) superclass of proteins, and the gene encoding this protein (*PKNOX1*) is located on chromosome 21.<sup>30,32,33</sup> PKNOX1 is known to modulate the transcriptional activity of the monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) gene. MCP-1 is universally increased in different models of neuropathic pain and can be considered a biomarker of chronic pain. MCP-1 is an important mediator of macrophage-related neural damage in different animal models of hereditary neuropathies and acute inflammatory demyelinating neuropathy.<sup>17</sup>

The *SERPINB2* variant had a frequency of 66% for the C allele and 34% for the G allele in our sample. Johnson *et al.* reported that the rs6103 G>C substitution variant was associated with the development of thalidomide-induced neuropathy in the treatment of patients with multiple myeloma.<sup>19</sup> The *SERPINB2* rs6103 C allele has been associated with an increased risk of abortion.<sup>24</sup> Our findings are in agreement with the ABraOM database in that the risk allele C is present in 66% of the population and G in 34% for the *SERPINB2* gene.<sup>23</sup> For *PKNOX1*, the frequency of the A allele was 48.6% and of the G allele was 51.4% in the database.<sup>23</sup> In our sample, the G allele was present in 25% and the A allele in 75%. The rs2839629 risk allele A was associated with high

levels of *PKNOX1* expression, and these genes encode proteins that are involved in neuropathic and inflammatory pain.<sup>17,30</sup> Magrangeas *et al.* identified a significant association between rs2839629 AA homozygous genotype and rs1024611G-bearing allele, suggesting a possible epistatic interaction between rs2839629 and rs1024611 to regulate *MCP-1* expression.<sup>17</sup>

In the current study, most patients with ENL were men (70.2%), and this predominance has also been reported in previous studies.<sup>5,8,10,12,34,35</sup> Twenty-five patients (53.3%) self-reported as African Brazilian. In the study conducted by Chan *et al.*, African Americans had a higher incidence of taxane-induced neuropathy than other racial groups.<sup>36</sup> Leprosy reaction occurred predominantly during treatment (57.4%) with uniform MDT, and this finding was also consistent with previous studies.<sup>3,4,5,8</sup> The most prevalent age range was 35-65 years (66%). Advanced age is associated with an increased risk of neurotoxicity, but previous studies evaluating chemotherapy-induced neuropathy did not confirm this association, and the conflicting results would be related to other comorbidities that cause PN.<sup>36,37,38</sup> Other factors that increase the risk of neurotoxicity include diabetes mellitus, alcoholism, and vitamin deficiencies, with a past history of neuropathy being the most important factor.<sup>17,39</sup> Our sample consisted of only 5 (10.6%) patients with diabetes and 4 (8.5%) with alcoholism.

Overall, 83% of our study patients developed PN, 26 with predominantly sensory PN and 12 with sensorimotor PN. In this group, 32 patients (86.5%) were treated with thalidomide. Owing to other factors such as the disease itself, use of other medications, and associated comorbidities, the etiology of neuropathy may remain uncertain, a barrier also reported in previous studies of patients with multiple myeloma<sup>39</sup> and leprosy.<sup>10,16,40</sup> In addition, the patients in our sample were retrospectively evaluated and were already receiving MDT and/or thalidomide.

To aid in clinical differentiation, it is known that PN caused by leprosy has sensory neuropathy as its most common manifestation with symptoms of numbness, tingling in the hands and feet, altered sensitivity to touch and heat, and pain.<sup>1,4,41,42</sup> In dapsone-induced neuropathy, motor symptoms predominate.<sup>43</sup> Thalidomide-induced PN is a predominantly sensory axonal neuropathy affecting large and small fibers<sup>14,18,21,39</sup> that produces symmetric painful paresthesias of the hands and feet, often accompanied by sensory loss in the lower extremities.<sup>13,14,25</sup> The pathophysiology of thalidomide-induced PN involves inhibition of angiogenesis, dysregulation of neurotrophin activity through inhibition of nuclear factor-kB, and degeneration of the dorsal root ganglion.<sup>19,21,31,36,39</sup> Rates of thalidomide-induced PN vary widely across studies (10%–83%), with the risk of neuropathy being related to the cumulative dose and duration of therapy,<sup>14,19,25,39</sup> which may persist for some time after drug discontinuation.<sup>13,14,18</sup> Evaluating thalidomide dose and treatment duration related to the development of PN were not objectives of this study, and this shortcoming, along with the small sample size, may have limited the ability to identify the associations investigated in the study.

## **Conclusion**

Polymorphisms for the genetic variants in *SERPINB2* and *PKNOX1* were found in patients with ENL. Most patients were carriers of homozygous and heterozygous C genotypes for the *SERPINB2* rs6103 polymorphism and of homozygous and heterozygous A genotypes for the *PKNOX1* rs2839629 polymorphism, known to be associated with increased risk of thalidomide-induced neuropathy. Genetic factors might play an important role in the development of this complication in patients with leprosy, but larger studies are needed to further investigate the role of genetic variants in PN.

**Table 1. Erythema nodosum leprosum: general characteristics**

<b>Variables</b>	<b>Sample (n=47)</b>
<b>Age</b>	
<35 years	7 (14.9%)
35-65 years	31 (66.0%)
>65 years	9 (19.1%)
<b>Sex</b>	
Female	14 (29.8%)
Male	33 (70.2%)
<b>Ethnicity</b>	
White	21 (44.7%)
Black	6 (12.8%)
Mixed-race	17 (36.2%)
Indigenous	2 (4.3%)
Unknown	1 (2.1%)
<b>Comorbidities</b>	
Systemic arterial hypertension	9 (19.1%)
Hypothyroidism	1 (2.1%)
Two or more comorbidities*	8 (17.1%)
Other**	9 (19.1%)
No comorbidities	20 (42.6%)
<b>Alcoholism</b>	
Yes	4 (8.5%)
No	42 (89.4%)
Unknown	1 (2.1%)
<b>Operational classification</b>	
PB (paucibacillary)	0
MB (multibacillary)	47 (100%)
<b>Clinical classification</b>	
Dimorphous	19 (40.4%)
Virchow's	28 (59.6%)
<b>Multidrug therapy duration</b>	
Treatment not completed	9 (19.2%)
12 months	19 (40.4%)
24 months	19 (40.4%)
<b>DP (disability prevention) at diagnosis</b>	
Grade 0	4 (8.5%)
Grade 1	11 (23.4)
Grade 2	24 (51.1%)
Other	8 (17.0%)
<b>DP (disability prevention) at discharge</b>	
Grade 0	8 (17.0%)
Grade 1	8 (17.0%)
Grade 2	17 (36.2%)
Other	14 (29.8%)

<b>Leprosy reaction</b>	
ENL (erythema nodosum leprosum)	45 (95.7%)
Type 1 and 2 reactions	2 (4.3%)
<b>Occurrence of type 2 reaction (ENL)</b>	
Before treatment	13 (27.7%)
During treatment	27 (57.4%)
After treatment	4 (8.5%)
During and after treatment	3 (6.4%)
<b>Thalidomide</b>	
Yes	39 (83.0%)
No	8 (17.0%)
<b>Peripheral neuropathy</b>	
Yes	39 (83.0%)
No	8 (17.0%)
<b>Neuropathy type</b>	
Sensory	26 (55.3%)
Motor	1 (2.1%)
Sensory/motor	12 (25.5%)

*\*Three patients (6.4%) had systemic arterial hypertension (SAH) and type 2 diabetes mellitus (T2DM); 3 patients (6.4%) had SAH and other associated diseases, such as HIV infection, stroke, and hepatitis B; 2 patients (4.3%) had T2DM and other associated diseases, such as aortic stenosis and multiple myeloma.*

*\*\*Other: HIV infection, coronary artery disease, chronic obstructive pulmonary disease, epilepsy, anxiety, intellectual disability, chronic venous insufficiency, and chemical dependency.*

**Table 2. Allele and genotype frequencies of *SERPIN2* (rs6103) and *PKNOX1* (rs2839629) variants and comparison with database**

Gene	Variant	Genotype/Allele	Absolute number	Sample frequency (%)	ABraOM frequency (%)	P-value	gnomAD frequency (%)	P-value
<i>SERPIN2</i>	rs6103	CC	20	42.6				
		CG	22	46.8				
		GG	5	10.6				
		C	62	66.0	66.0	0.976	71.3	0.235
		G	32	34.0	34.0		28.7	
<i>PKNOX1</i>	rs2839629	AC	25	53.2				
		AG	20	42.6				
		GG	2	4.3				
		A	70	75.0	48.6	<0.001	50.1	<0.001
		G	24	25.0	51.4		49.9	

**Table 3. Comparison of *SERPINB2* (rs6103) and *PKNOX1* (rs2839629) genotypes with the presence of peripheral neuropathy**

Gene	Genotype	Absence-Neuropathy (%)	Presence-Neuropathy (%)	<i>P</i> -value <sup>A</sup>
<i>SERPINB2</i>	CC	3 (15.0)	17 (85.0)	0.636
	CG	5 (22.7)	17 (77.3)	
	GG	0 (0)	5 (100)	
<i>PKNOX1</i>	AC	4 (16.0)	21 (84.0)	1.000
	AG	4 (20.0)	16 (80.0)	
	GG	0 (0)	2 (100)	

A. Fisher's exact test.

### Acknowledgment

We would like to thank nurse Paulo Cezar de Moraes for his dedication to patients and assistance to researchers during this study.

## References

1. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
2. Cruz RCDS, Bühner-Sékula S, Penna MLF, Penna GO, Talhari S. Leprosy: current situation, clinical and laboratory aspects, treatment history and perspective of the uniform multidrug therapy for all patients. *An Bras Dermatol*. 2017;92(6):761-773.
3. Chen KH, Lin CY, Su SB, Chen KT. Leprosy: A Review of Epidemiology, Clinical Diagnosis, and Management. *J Trop Med*. 2022;4;2022:8652062.
4. Lastória JC, Abreu MA. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - part 1. *An Bras Dermatol*. 2014;89(2):205-18.
5. Voorend CG, Post EB. A systematic review on the epidemiological data of erythema nodosum leprosum, a type 2 leprosy reaction. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 3;7(10):e2440.
6. Kahawita IP, Walker SL, Lockwood DNJ. Leprosy type 1 reactions and erythema nodosum leprosum. *An Bras Dermatol*. 2008;83(1):75–82.
7. White C, Franco-Paredes C. Leprosy in the 21st century. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(1):80-94.
8. Walker SL, Balagon M, Darlong J, Doni SN, Hagge DA, Halwai V, et al. Erythema Nodosum Leprosum International STudy Group. ENLIST 1: An International Multi-centre Cross-sectional Study of the Clinical Features of Erythema Nodosum Leprosum. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9):e0004065.
9. Putri AI, de Sabbata K, Agusni RI, Alinda MD, Darlong J, de Barros B, et al. Understanding leprosy reactions and the impact on the lives of people affected: An exploration in two leprosy endemic countries. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16(6):e0010476. doi: 10.1371/journal.pntd.0010476.
10. Costa PDSS, Maciel-Fiuza MF, Kowalski TW, Fraga LR, Feira MF, Camargo LMA, et al. Evaluation of the influence of genetic variants in Cereblon gene on the response to the treatment of erythema nodosum leprosum with thalidomide. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2022;117:e220039.
11. Sales AM, de Matos HJ, Nery JA, Duppre NC, Sampaio EP, Sarno EN. Double-blind trial of the efficacy of pentoxifylline vs thalidomide for the treatment of type II reaction in leprosy. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(2):243-8.
12. Neves D et al. Retrospective study of the morbidity associated with Erythema Nodosum Leprosum in Brazilian leprosy patients. *Leprosy Review*. 2019;90:68–77.
13. Costa PDSS, Fraga LR, Kowalski TW, Daxbacher ELR, Schuler-Faccini L,

- Vianna FSL. Erythema Nodosum Leprosum: Update and challenges on the treatment of a neglected condition. *Acta Trop.* 2018 Jul;183:134-141.
14. Koeppen S. Treatment of multiple myeloma: thalidomide-, bortezomib-, and lenalidomide-induced peripheral neuropathy. *Oncol Res Treat.* 2014;37(9):506-13.
  15. Upputuri B, Pallapati MS, Tarwater P, Srikantam A. Thalidomide in the treatment of erythema nodosum leprosum (ENL) in an outpatient setting: A five-year retrospective analysis from a leprosy referral centre in India. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(10):e0008678.
  16. Drummond PLM, Santos RMMD, Carvalho GO, Pádua CAM. Adverse events in patients with leprosy on treatment with thalidomide. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019; 11;52:e20180385.
  17. Magrangeas F, Kuiper R, Avet-Loiseau H, Gouraud W, Guérin-Charbonnel C, Ferrer L, et al. Genome-Wide Association Study Identifies a Novel Locus for Bortezomib-Induced Peripheral Neuropathy in European Patients with Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res.* 2016;22(17):4350-4355.
  18. Bramuzzo M, Stocco G, Montico M, Arrigo S, Calvi A, Lanteri P, et al. Risk Factors and Outcomes of Thalidomide-induced Peripheral Neuropathy in a Pediatric Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(10):1810-1816.
  19. Johnson DC, Corthals SL, Walker BA, Ross FM, Gregory WM, Dickens NJ, et al. Genetic factors underlying the risk of thalidomide-related neuropathy in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011;1;29(7):797-804.
  20. Xu Y, Xing L, Su J, Zhang X, Qiu W. Model-based clustering for identifying disease-associated SNPs in case-control genome-wide association studies. *Sci Rep.* 2019; 23;9(1):13686.
  21. Luczkowska K, Litwinska Z, Paczkowska E, Machalinski B. Pathophysiology of drug-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *J Physiol Pharmacol.* 2018;69(2).
  22. Genome Aggregation Database gnomAD [Internet]. [cited 2023 May 10]. Available from: <https://gnomad.broadinstitute.org/>.
  23. Arquivo Brasileiro Online de Mutações ABraOM [Internet]. [cited 2023 May 10]. Available from: <https://abraom.ib.usp.br/>.
  24. Andraweera PH, Dekker GA, Thompson SD, Nowak RC, Jayasekara RW, Dissanayake VH, et al. Polymorphisms in the fibrinolytic pathway genes and the risk of recurrent spontaneous abortion. *Reprod Biomed Online.* 2014;29(6):745-51.
  25. Mlak R, Szudy-Szczyrek A, Mazurek M, Szczyrek M, Homa-Mlak I, Mielnik

- M, et al. Polymorphisms in the promotor region of the CRBN gene as a predictive factor for peripheral neuropathy in the course of thalidomide-based chemotherapy in multiple myeloma patients. *Br J Haematol*. 2019;186(5):695-705.
26. Lee JA, Yerbury JJ, Farrawell N, Shearer RF, Constantinescu P, Hatters DM, Schroder WA, Suhrbier A, Wilson MR, Saunders DN, Ranson M. SerpinB2 (PAI-2) Modulates Proteostasis via Binding Misfolded Proteins and Promotion of Cytoprotective Inclusion Formation. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130136. doi: 10.1371/journal.pone.0130136.
  27. Kruithof EK, Baker MS, Bunn CL. Biological and clinical aspects of plasminogen activator inhibitor type 2. *Blood*. 1995;86(11):4007-24.
  28. Majoros H, Ujfaludi Z, Borsos BN, Hudacsek VV, Nagy Z, Coin F, et al. SerpinB2 is involved in cellular response upon UV irradiation. *Sci Rep*. 2019;9(1):2753. doi: 10.1038/s41598-019-39073-w.
  29. Schroder WA, Le TT, Major L, Street S, Gardner J, Lambley E, et al. A physiological function of inflammation-associated SerpinB2 is regulation of adaptive immunity. *J Immunol*. 2010;184(5):2663-70.
  30. Paula PB. [dissertation]. Avaliação de variantes genéticas em ABCA1, CYP2C19, PKNOX1 e SERPINB2 e associação com neuropatia periférica no tratamento com talidomida e/ou bortezomibe em pacientes com mieloma múltiplo [Internet]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2020. [cited 2023 May 5]. Available from: <http://hdl.handle.net/10183/254089>.
  31. Tacchetti P, Terragna C, Galli M, Zamagni E, Petrucci MT, Pezzi A, et al. Bortezomib- and thalidomide-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: clinical and molecular analyses of a phase 3 study. *Am J Hematol*. 2014;89(12):1085-91.
  32. Oriente F, Perruolo G, Cimmino I, Cabaro S, Liotti A, Longo M, et al. Prep1, A Homeodomain Transcription Factor Involved in Glucose and Lipid Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jun 28;9:346.
  33. Bruckmann C, Tamburri S, De Lorenzi V, Doti N, Monti A, Mathiasen L, et al. Mapping the native interaction surfaces of PREP1 with PBX1 by cross-linking mass-spectrometry and mutagenesis. *Sci Rep*. 2020 Oct 8;10(1):16809.
  34. Maciel-Fiuza MF, Costa PDSS, Kowalski TW, Schuler-Faccini L, Bonamigo RR, et al. Evaluation of Polymorphisms in Toll-Like Receptor Genes as Biomarkers of the Response to Treatment of Erythema Nodosum Leprosum. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:713143.
  35. Teixeira MAG, Silveira VM da, França ER de. Características epidemiológicas e clínicas das reações hansênicas em indivíduos paucibacilares e multibacilares, atendidos em dois centros de referência para hanseníase, na Cidade de Recife, Estado de Pernambuco. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2010;43(3):287–92.

36. Chan A, Hertz DL, Morales M, Adams EJ, Gordon S, Tan CJ, et al. Biological predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): MASCC neurological complications working group overview. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):3729-3737.
37. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Koutras A, Iconomou G, Gourzis P, Assimakopoulos K, et al. Is advanced age associated with increased incidence and severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy? *Support Care Cancer*. 2006;14(3):223-9. doi: 10.1007/s00520-005-0868-6.
38. Nurgalieva Z, Xia R, Liu CC, Burau K, Hardy D, Du XL. Risk of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in large population-based cohorts of elderly patients with breast, ovarian, and lung cancer. *Am J Ther*. 2010;17(2):148-58.
39. García-Sanz R, Corchete LA, Alcoceba M, Chillon MC, Jiménez C, Prieto I, et al. GEM (Grupo Español de MM)/PETHEMA (Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) cooperative study group. Prediction of peripheral neuropathy in multiple myeloma patients receiving bortezomib and thalidomide: a genetic study based on a single nucleotide polymorphism array. *Hematol Oncol*. 2017;35(4):746-751.
40. Wellington T, Schofield C. Late-onset ulnar neuritis following treatment of lepromatous leprosy infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(8):e0007684.
41. Nascimento OJ. Leprosy neuropathy: clinical presentations. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(9B):661-6.
42. Talhari C, Talhari S, Penna GO. Clinical aspects of leprosy. *Clin Dermatol*. 2015;33(1):26-37.
43. Wolverson, SE. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. 4th Edition. San Diego. Elsevier; 2020.

## 5. CONCLUSÕES

Foram verificados os polimorfismos rs6103 *SERPINB2* e rs2839629 *PKNOX1* nos 47 pacientes com nodoso hansênico (ENH) acompanhados no Ambulatório de Dermatologia Sanitária / Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul (ADS-SES).

Desta forma, consideramos que provavelmente a presença dos polimorfismos rs6103 *SERPINB2* e rs2839629 *PKNOX1* podem compor um risco adicional para neuropatia por talidomida em pacientes com ENH, embora sem significância estatística para associação. Estes polimorfismos já foram encontrados relacionados à NP em pacientes com mieloma múltiplo, após quimioterapia por taxanos e doença inflamatória intestinal pediátrica.

As frequências alélicas encontradas para o *SERPINB2* em nosso estudo são semelhantes as identificadas nos bancos de dados da população brasileira, no entanto para o *PKNOX1* a taxa do alelo de risco foi mais elevada no nosso estudo. Houve uma maior frequência genotípica de indivíduos com genótipo homozigoto CC, seguido de heterozigoto CG para a variante rs6103 (*SERPINB2*). Para a variante rs2839629 (*PKNOX1*) também teve uma maior frequência de indivíduos homozigotos AA, sendo que os heterozigotos AG o outro genótipo mais comum.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo faz parte de um projeto maior intitulado “Imunogenética e modulação de citocinas pró-inflamatórias no eritema nodoso hansênico”, aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) da UFCSPA (Parecer N° 4.769.475), do Hospital Psiquiátrico São Pedro/RS (Parecer N° 4.460.424) e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da UFRGS (Parecer N° 4.511.149). Deste projeto maior estão sendo desenvolvidos diversos outros trabalhos e projetos, incluindo uma tese de doutorado.

O Serviço de Dermatologia do Ambulatório de Dermatologia Sanitária / Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul (ADS-SES) é um centro de referência no diagnóstico e tratamento de pacientes com Hanseníase. Realizamos uma parceria com pesquisadores do Departamento de Genética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) para analisar amostras de sangue para identificação dos polimorfismos genéticos.

O aprimoramento dos conhecimentos sobre os polimorfismos genéticos nos proporcionarão uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na ação das drogas utilizadas no tratamento de algumas doenças dermatológicas.

Dessa forma, estudos conduzidos em outros centros de referência em hanseníase e em locais de maior prevalência da doença seriam importantes para melhor avaliar a relação dos polimorfismos genéticos com o eritema nodoso hansênico. A avaliação rotineira dos polimorfismos evitaria complicações advindas do uso da talidomida nos pacientes com ENH que já possuem predisposição à neuropatia.

## 7. APÊNDICES

### 7.1 Ficha de Pesquisa Clínica

<b>Ficha de avaliação clínica de pacientes com ENH:</b>	
Ficha nº:	Data:    /    /
<b>Identificação do paciente</b>	
Ficha da Inst. de Origem/nº:	
Idade:	Data de nascimento: __/__/__
Sexo: (1) Masculino      (2) Feminino      (3) Ignorado	
Naturalidade:	
Etnia: (1) Branca    (2) Preta    (3) Amarela    (4) Parda    (5) Indígena    (6) Ignorado	
Endereço:	
Telefone:	
Comorbidades: (1) HAS    (2) DM    (3) Hipotireoidismo    (4) Osteoporose    (5) Outras	
Medicamentos em uso:	
Etilismo: (1) Sim    (2) Não	
<b>Características Clínicas da Hanseníase</b>	
Início dos sintomas de Hanseníase:	
Data do diagnóstico de Hanseníase:	
Classificação clínica da Hanseníase: (1) Indeterminada    (2) Tuberculóide    (3) Dimorfa    (4) Virchowiana    (5) Não classificada	
Classificação operacional da Hanseníase segundo a OMS: (1) PB    (2) MB	
Data de início da PQT:	
Data do fim da PQT:	Nº de doses:
Tratamento substitutivo: (1) Sim    (2) Não	
Se sim, qual?	
Índice bacilar-diagnóstico:	

Índice bacilar- final do tratamento com PQT:		
PI do diagnóstico:	PI mais recente:	PI da alta:
(0) Grau Zero	(1) Grau I	(2) Grau II
(3) Não Avaliado		
<b>Episódios Reacionais</b>		
(1) Eritema Nodoso Hansênico	(2) Reação Reversa ou tipo 1	(3) Fenômeno de Lúcio
(4) Reação tipo 1 e 2		
Ocorrência da reação: (1) Antes do tto (2) Durante PQT (3) Após alta		
Tratamento dos episódios reacionais: (1) Talidomida (2) Pentoxifilina (3) Prednisona		
(4) Talidomida + PDN (5) Clofazimina antireacional (6) AINES		
(7) Outros (descrever)		
Início do tratamento do episódio reacional:		
Efeitos adversos do tratamento do episódio reacional: (1) Sim (2) Não		
Se sim, especificar: E por qual medicação?		
Ocorrência de neuropatia: (1) Sim (2) Não		
Diagnóstico de neuropatia: (1) Sim (2) Não Se sim, por talidomida?		
Possível diagnóstico etiológico:		
Ocorrência de neuropatia por talidomida:		
Data de início da medicação:		
Dose utilizada por dia: Dose cumulativa:		
Data início sintomas neurais:		
Características clínicas da neuropatia:		
( ) mononeuropatia ( ) polineuropatia ( ) sensorial ( ) motora		
Descrição locais de acometimento: ( ) mãos ( ) pés ( ) outros: Descrição de exames complementares se realizados:		

Recuperação após suspensão da droga: ( ) sim ( ) não

## 7.2 Formulário de Prevenção de Incapacidades

### Anexo C – Formulário de avaliação neurológica simplificada (ANS)

FORMULÁRIO PARA AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA SIMPLIFICADA E CLASSIFICAÇÃO DO GRAU DE INCAPACIDADE FÍSICA EM HANSENIASE

Nome: \_\_\_\_\_

Sexo: M  F

Ocupação: \_\_\_\_\_

Data Nasc: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_




Município: \_\_\_\_\_

UF: \_\_\_\_\_






Classificação Operacional PB:  MB:

Data início PQT-U: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Data Alta PQT-U: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

FACE		1°	/	/	2°	/	/	3°	/	/	4°	/	/
Nariz		D		E	D		E	D		E	D		E
Queixas													
Ressecamento	(S/N)												
Ferida	(S/N)												
Perfuração de septo	(S/N)												
Olhos		D		E	D		E	D		E	D		E
Queixas													
Diminuição da sensibilidade da córnea	(S/N)												
Diminuição da força muscular das pálpebras superiores	(S/N)												
Fecha olhos sem força	(Fenda)												
Fecha olhos com força	"mm" ou "0"												
Triquiase	(S/N)												
Ectrópio	(S/N)												
Opacidade corneana	(S/N)												
Acuidade visual	(Anotação em decimal)												
<p><b>Legenda:</b> Sim = S Não = N Em caso de fenda anotar em milímetros (mm), em caso de ausência de fenda anotar 0 (zero);  <b>Acuidade visual:</b> se usar óculos para longe, usar durante o exame;            Utilizar a tabela de optotipos "E" a distância a 3 metros para medida da acuidade visual</p>													
MEMBROS SUPERIORES		1°	/	/	2°	/	/	3°	/	/	4°	/	/
Queixas													
PALPAÇÃO DE NERVOS		D		E	D		E	D		E	D		E
Radial													
Ulnar													
Mediano													
<p><b>Legenda:</b> Normal = N Espessado = E Dor = D Choque = C</p>													
AVALIAÇÃO DE FORÇA		D		E	D		E	D		E	D		E
Elevar o punho / Extensão de punho (nervo radial)													
Abrir dedo mínimo / Abdução do 5º dedo (nervo ulnar)													
Elevar o polegar / Abdução do polegar (nervo ulnar)													
<p><b>Legenda:</b> Forte = 5, Resistência Parcial = 4, Movimento completo = 3, -Movimento Parcial = 2, Contração = 1, Paralisado = 0 OU Forte = F, Diminuída = D, Paralisado = P</p>													



GRAU	CLASSIFICAÇÃO DO GRAU DE INCAPACIDADE FÍSICA			LEGENDAS	
	OLHOS	MÃOS	PÉS	Monofilamentos	
0	<p>Força muscular das pálpebras preservadas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Consegue ocluir com força e formação de pregas palpebrais simétricas e com grande resistência à abertura da pálpebra forçada pelo examinador.</li> </ul> <p><b>E</b></p> <p><b>Sensibilidade da córnea preservada.</b></p> <p><b>E</b></p> <p><b>Acuidade visual <math>\geq 0,1</math></b> (Tabela logaritmica) ou Conta dedos a 6 metros</p>	<p><b>Força muscular das mãos preservada</b></p> <p><b>E</b></p> <p><b>Sensibilidade palmar preservada:</b> sente o monofilamento 2 g (violeta/roxa).</p>	<p><b>Força muscular dos pés preservada</b></p> <p><b>E</b></p> <p><b>Sensibilidade plantar preservada:</b> sente o monofilamento 2 g (violeta/roxa).</p>	<p><b>Verde (0,07g)</b> – preencher círculo na cor verde</p>	
1	<p><b>Diminuição da força muscular das pálpebras sem deficiências visíveis:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Apresenta resistência mínima à abertura forçada pelo examinador</li> </ul> <p><b>E/OU</b></p> <p><b>Diminuição ou perda da sensibilidade da córnea:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Resposta demorada ou ausente ao toque do fio dental ou diminuição/ ausência do piscar.</li> </ul>	<p><b>Diminuição da força muscular da(s) mão(s) sem deficiências visíveis</b></p> <p><b>E/OU</b></p> <p><b>Alteração da sensibilidade palmar:</b> não sente o monofilamento 2 g (violeta/roxa).</p>	<p><b>Diminuição da força muscular do(s) pé(s) sem deficiências visíveis</b></p> <p><b>E/OU</b></p> <p><b>Alteração da sensibilidade plantar:</b> não sente o monofilamento 2 g (violeta/roxa).</p>	<p><b>Vermelho (4,0 g)</b> – preencher círculo na cor vermelha</p>	
				<p><b>Laranja (10,0 g)</b> – marcar o círculo com X na cor vermelha</p>	
				<p><b>Rosa (300 g)</b> – Circular na cor vermelha sem preencher</p>	
				<p><b>Não sentiu Rosa (300 g)</b> – preencher na cor preta</p>	
2	<p><b>Deficiência(s) visível(eis) causada(s) pela hanseníase, como:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lagofalmo</li> <li>Ectrópio</li> <li>Triquiase</li> <li>Iridociclite3</li> <li>Opacidade corneana</li> </ul> <p><b>E/OU</b></p> <p><b>Acuidade visual <math>&lt; 0,1</math></b> (Tabela logaritmica) ou não conta dedos a 6 metros, excluídas outras causas.</p>	<p><b>Deficiência(s) visível(eis) causada(s) pela hanseníase, como:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Garras</li> <li>Reabsorção óssea</li> <li>Atrofia muscular</li> <li>Mão caída</li> <li>Lesões tróficas*</li> <li>Lesões traumáticas*</li> </ul>	<p><b>Deficiência(s) visível(eis) causada(s) pela hanseníase, como:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Garras</li> <li>Reabsorção óssea</li> <li>Atrofia muscular</li> <li>Pé caído</li> <li>Lesões tróficas*</li> <li>Lesões traumáticas*</li> </ul>	<p><b>NOTAS: Inspeção e avaliação sensitiva:</b></p> <p>1. O círculo fora da palma da mão indica a avaliação da região dorsal entre o polegar e indicador, innervado pelo radial.</p> <p>2. O círculo fora da planta do pé indica a avaliação da região dorsal entre o hálux e o 2º artelho, innervado pelo fibular.</p> <p><b>ATENÇÃO:</b> As deficiências classificadas como grau 1e/ ou 2, somente serão atribuídas à hanseníase quando excluídas outras causas.</p> <p>*Lesões: considerar lesões em áreas com alteração de sensibilidade (não sente 2g)</p>	

Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2021/formulario-para-avaliacao-neurologica-simplificada-e-classificacao-do-grau-de-incapacidade-fisica-em-hanseniose/view>

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase, 2022.

## 8. ANEXOS

### 8.1 Parecer do Comitê de Ética da UFCSPA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Imunogenética e Neuropatia Periférica no Eritema Nodoso Hansênico

**Pesquisador:** RENATA HECK

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 40304620.5.3003.5345

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.769.475

#### Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa", "Avaliação dos Riscos e Benefícios" e "Comentários e Considerações sobre a Pesquisa" foram retiradas do arquivo do Projeto Detalhado (Anexado na PB em 20/11/2020) e das Informações Básicas do Projeto (Anexado na PB em 29/04/2021).

O Eritema Nodoso Hansênico (ENH), uma reação inflamatória decorrente da Hanseníase, é caracterizado por aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias. O principal medicamento utilizado para tratar o ENH no Brasil é a talidomida, combinada ou não a outros fármacos anti-inflamatórios. Apesar de eficaz, a droga possui efeitos adversos importantes, como neuropatia periférica, que resulta na degeneração dos nervos periféricos.

Fatores genéticos podem interferir nos tratamentos e ocorrência de efeitos adversos, sendo que polimorfismos em enzimas que atuam no metabolismo ou genes que influenciem na ação dos medicamentos podem ser importantes fontes de variação da resposta individual.

A amostra deste estudo será composta de pacientes coletados prospectivamente, com diagnóstico firmado de hanseníase que buscam o Ambulatório de Dermatologia Sanitária (ADS) em Porto Alegre, os quais serão caracterizados quanto ao aparecimento de reações. Serão coletadas além de informações clínicas, amostras de sangue no início e final do tratamento do ENH para avaliação de variantes nos genes SERPINB2, PKNOX1, TNF, IL6, IL1 e INFG e níveis das citocinas TNF, IL6, IL1 e

**Endereço:** Rua Sarmento Leite, 245

**Bairro:** Sarmiento

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3303-8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 4.769.475

INFG. Os parâmetros laboratoriais serão analisados em relação à resposta a tratamento, com presença ou ausência de desenvolvimento de neuropatia periférica, assim como variação nos níveis das citocinas.

**Hipótese:**

- Existem variantes genéticas relacionadas ao desenvolvimento de neuropatia periférica em pacientes com eritema nodoso hansênico.
- Existem polimorfismos nos genes que codificam TNF- IFN-, IL-1 e IL-6 relacionados à resposta ao tratamento com talidomida.
- Existem relação entre haplótipos de risco do promotor de TNF e os níveis séricos dessa citocina em pacientes com ENH.
- Existe relação entre os níveis séricos de IFN-, IL-1 e IL-6 e as características do ENH.
- Existem variantes genéticas nos genes SERPINB2, PKNOX1, TNF, IL6, IL1 e INFG associadas com a ocorrência de neuropatia relacionada ao uso de talidomida em pacientes com ENH.

**Critérios de Inclusão:**

- Apresentar episódio reacional do tipo ENH, diagnosticado clinicamente pela equipe médica do setor de hanseníase do serviço em questão; Ter entre 18 e 85 anos; Capacidade de ler, entender e assinar o TCLE (ou seu responsável legal).

**Critérios de exclusão:**

- Pacientes com contraindicação ao uso de Talidomida; Pacientes com menos de 18 ou mais de 85 anos; Pacientes incapazes de assinar o TCLE (sem responsáveis legais capacitados).

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo primário**

Avaliar a existência de associação entre variantes genéticas e neuropatia periférica, além de caracterizar do ponto de vista imunogenético e sorológico as principais citocinas envolvidas no ENH, investigando a relação genótipofenótipo durante o tratamento com talidomida em pacientes com ENH.

**Objetivos específicos**

Investigar a associação de polimorfismos nos genes que codificam TNF-, IFN-, IL-1 e IL-6 e resposta ao tratamento com talidomida Analisar a relação entre haplótipos de risco do promotor de TNF e os níveis séricos dessa citocina em pacientes com ENH antes e após o tratamento com talidomida.

Avaliar os níveis séricos de IFN-, IL-1 e IL-6 antes e após o tratamento do ENH, explorando a relação genótipo-fenótipo.

**Endereço:** Rua Sarmento Leite ,245

**Bairro:** Sarmiento

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3303-8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 4.769.475

Estabelecer a frequência alélica e genotípica das variantes genéticas de SERPINB2, PKNOX1, TNF, IL6, IL1 e INFG em pacientes com Eritema Nodoso Hansênico.

Associar as variantes genéticas nos genes SERPINB2, PKNOX1, TNF, IL6, IL1 e INFG com a ocorrência de neuropatia periférica em pacientes com Eritema Nodoso Hansênico que fazem ou fizeram uso de talidomida.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são mínimos e relacionados à coleta de sangue, na qual poderá haver alguma dor em decorrência da punção da pele. Complicações de coleta de sangue rotineira são raras e geralmente são de pequeno porte. Se houver extravasamento de sangue da veia no local da punção pode haver um pequeno desconforto (hematoma) que desaparece em poucos dias. Com o objetivo de minimizar esses riscos, todas as coletas serão realizadas conforme as orientações de coleta do Ministério da Saúde. Ainda, há um pequeno risco de quebra de confidencialidade, no entanto, os pesquisadores utilizarão códigos para identificar os participantes do estudo.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa não são diretos aos participantes, mas poderão aumentar o conhecimento sobre o assunto, e no futuro auxiliar a identificar perfis genéticos de resposta ao tratamento da doença.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo observacional analítico de coorte prospectiva.

Tamanho da amostra: 50 pacientes com ENH.

Este estudo prevê armazenamento do material biológico e informações associadas em biorrepositório para estudos futuros do grupo, uma vez que a análise de biomarcadores genéticos requer um número considerável de indivíduos com prontas e rápidas análises. O material biológico coletado será armazenado de forma codificada. Após a realização das análises previstas neste projeto, as amostras serão armazenadas. No caso de novos estudos, um novo projeto de pesquisa será submetido para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa e os participantes poderão ser chamados para reconsentir com o uso do material, conforme apreciação do CEP, e quando for o caso, CONEP.

Previsão de início 04/01/21 e encerramento do estudo 30/12/2022 (conforme cronograma das Informações Básicas do Projeto (Anexado na PB em 29/04/2021)).

Serão coletadas dos prontuários as seguintes informações: idade, sexo, comorbidades, sintomatologia anterior e atual, data do diagnóstico da hanseníase, classificação operacional e diagnóstico clínicoimunológico da doença, ocorrência de efeitos adversos, ocorrência de episódios

**Endereço:** Rua Sarmento Leite ,245

**Bairro:** Sarmento

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3303-8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 4.769.475

reacionais, tratamento dos episódios, ocorrência e caracterização da neuropatia pela talidomida, desfecho do tratamento e dados do 'Formulário de

Prevenção de Incapacidades'.

Trata-se de provável trabalho acadêmico de mestrado do PPG Patologia da UFCSPA (conforme documento (justificativacepufcspa" anexado à PB em 20/11/20)

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

Folha de rosto, TCLE e termo de compromisso de entrega de relatórios foram apresentados e estão adequados.

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

Trata-se de análise de resposta ao parecer pendente n. 4.712.058 emitido pelo CEP em 14 de Maio de 2021"

Solicita-se que seja adicionado o termo de compromisso de envio de relatórios.

RESPOSTA: O pesquisador anexou o documento que faltava

ANÁLISE: ATENDIDA.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Ressalta-se que cabe ao pesquisador responsável encaminhar os relatórios parciais e final da pesquisa, por meio da Plataforma Brasil, via notificação do tipo "relatório" para que sejam devidamente apreciadas no CEP, conforme Norma Operacional CNS no 001/13, item XI.2.d

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1734355.pdf	27/05/2021 21:50:14		Aceito
Outros	termo_compromisso_relatorio.pdf	27/05/2021 21:49:26	RENATA HECK	Aceito
Outros	termoderesponsabiulidaderenan.pdf	29/04/2021 12:58:32	RENATA HECK	Aceito
Outros	carta_resposta_ao_cep.docx	08/12/2020 21:52:40	RENATA HECK	Aceito
Outros	Autorizacao_biorrepositorio.pdf	08/12/2020 21:51:17	RENATA HECK	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	trabalhocompletoversaofinal.pdf	20/11/2020 13:40:34	RENATA HECK	Aceito
Declaração de Manuseio Material	biorrepositorio.pdf	20/11/2020 13:39:40	RENATA HECK	Aceito

**Endereço:** Rua Sarmiento Leite ,245

**Bairro:** Sarmiento

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3303-8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 4.769.475

Biológico / Biorepositório / Biobanco	biorrepositorio.pdf	20/11/2020 13:39:40	RENATA HECK	Aceito
Outros	justificativacepufcspa.pdf	20/11/2020 00:23:01	RENATA HECK	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	20/11/2020 00:07:14	RENATA HECK	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 11 de Junho de 2021

---

**Assinado por:**  
**Fernanda Bordignon Nunes**  
**(Coordenador(a))**

## 8.2 Parecer do Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – UFRGS

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO GRANDE DO SUL - HCPA  
UFRGS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Imunogenética e Neuropatia Periférica no Eritema Nodoso Hansênico

**Pesquisador:** RENATA HECK

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 40304620.5.3001.5327

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.511.149

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de mesmo projeto já em andamento na instituição registrado com o CAAE 24482719.3.0000.5327, GPPG 20190685, cuja pesquisadora responsável é Fernanda Sales Luiz Vianna.

Foi solicitado pelo Ambulatório de Dermatologia Sanitária do Rio Grande do Sul que esta fosse a instituição proponente e o HCPA coparticipante. Portanto, o projeto foi novamente submetido.

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1680574.pdf, de 23/01/2021).

#### INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença crônica, infectocontagiosa, granulomatosa, provocada pelo *Mycobacterium leprae*. Lesiona especialmente a pele e sistema nervoso periférico, resultando em incapacidades e deformidades características (Britton e Lockwood, 2004). O *M. leprae* é um bacilo pertencente ao gênero *Mycobacterium* e a família *Mycobacteriaceae*. É um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), intracelular obrigatório, predominante em macrófagos, podendo acometer células dendríticas (CDs) e células de Schwann (CSs) (Fischer, 2017; Kaur et al., 2018; Reibel et al.,

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
**Bairro:** Santa Cecília **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO GRANDE DO SUL - HCPA  
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.511.149

2015). Os únicos hospedeiros naturais conhecidos do *M. leprae*, além dos humanos, são os tatus. A inalação de gotículas através da mucosa nasal é o modo de transmissão mais significativo. O período médio de incubação é de quatro anos, sendo que em regiões endêmicas infecções latentes assintomáticas podem perdurar por décadas. Uma parcela notável da população destas regiões está infectada com o patógeno, com grande parte apresentando resolução espontânea precoce incluindo casos de doença notória (Fischer, 2017; Lastória e Abreu, 2014). A hanseníase pode atingir pessoas de qualquer sexo ou idade. A incidência é maior entre homens do que mulheres, na maior parte do mundo representada pela razão de 2:1, apresentando picos nas faixas entre de 10-15 e 30-60 anos. Grande parte da população é resistente à infecção pelo *M. leprae*, contudo, certos genótipos são reconhecidos como fatores de risco para hanseníase (Lastória e Abreu, 2014; Legendre et al., 2012). Além disso, fatores relacionados aos níveis de endemia, condições socioeconômicas, precariedade de saúde e condições individuais, induzem ao risco de desenvolver a doença (BRASIL, 2017).

#### HIPÓTESE

- Existem variantes genéticas relacionadas ao desenvolvimento de neuropatia periférica em pacientes com eritema nodoso hansênico.
- Existem polimorfismos nos genes que codificam TNF- IFN-, IL-1 e IL-6 relacionados à resposta ao tratamento com talidomida.
- Existem relação entre haplótipos de risco do promotor de TNF e os níveis séricos dessa citocina em pacientes com ENH.
- Existe relação entre os níveis séricos de IFN-, IL-1 e IL-6 e as características do ENH.
- Existem variantes genéticas nos genes SERPINB2, PKNOX1, TNF, IL6, IL1 e INFG associadas com a ocorrência de neuropatia relacionada ao uso de talidomida em pacientes com ENH.

#### METODOLOGIA PROPOSTA

Serão selecionados prospectivamente, a partir da aprovação do presente projeto, pacientes com diagnóstico firmado de hanseníase que buscam o Ambulatório de Dermatologia Sanitária (ADS) em Porto Alegre.

Critérios de Inclusão:

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
**Bairro:** Santa Cecília **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO GRANDE DO SUL - HCPA  
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.511.149

- Apresentar episódio reacional do tipo ENH, diagnosticado clinicamente pela equipe médica do setor de hanseníase do serviço em questão.

- Ter entre 18 e 85 anos

- Capacidade de ler, entender e assinar o TCLE (ou seu responsável legal).

Dentre os critérios de seleção para pacientes com NP causada por talidomida será considerado:

- Pacientes que desenvolvam neuropatia compatível com quadro clínico característico (parestesia dolorosa simétrica das mãos e pés, perda sensorial nos membros inferiores, com ou sem fraqueza muscular proximal) temporalmente associada à introdução da droga.

- Ausência desta neuropatia relacionada à doença de base previamente (Formulário de Prevenção de Incapacidades - sempre preenchido na consulta inicial dos pacientes com hanseníase).

- Neuropatia não atribuível a quadro reacional conforme impressão clínica do médico assistente.

- Ausência de outras doenças ou drogas que justifiquem a ocorrência da neuropatia, de acordo com avaliação do médico assistente.

**Crítérios de Exclusão:**

- Pacientes com contraindicação ao uso de Talidomida.

- Pacientes com menos de 18 ou mais de 85 anos.

- Pacientes incapazes de assinar o TCLE (sem responsáveis legais capacitados).

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Avaliar a existência de associação entre variantes genéticas e neuropatia periférica, além de caracterizar do ponto de vista imunogenético e sorológico as principais citocinas envolvidas no ENH, investigando a relação genótipo-fenótipo durante o tratamento com talidomida em pacientes com ENH.

**Objetivos Secundários:**

- Investigar a associação de polimorfismos nos genes que codificam TNF- IFN-, IL-1 e IL-6 e resposta ao tratamento com talidomida.

- Analisar a relação entre haplótipos de risco do promotor de TNF e os níveis séricos dessa citocina em pacientes com ENH antes e após o tratamento com talidomida.

- Avaliar os níveis séricos de IFN-, IL-1 e IL-6 antes e após o tratamento do ENH, explorando a

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

**Bairro:** Santa Cecília

**CEP:** 90.035-903

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3359-7640

**Fax:** (51)3359-7640

**E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO GRANDE DO SUL - HCPA  
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.511.149

relação genótipo-fenótipo.

- Estabelecer a frequência alélica e genotípica das variantes genéticas de SERPINB2, PKNOX1, TNF, IL6, IL1 e INFG em pacientes com Eritema Nodoso Hansênico.-Associar as variantes genéticas nos genes SERPINB2, PKNOX1, TNF, IL6, IL1 e INFG com a ocorrência de neuropatia periférica em pacientes com Eritema Nodoso Hansênico que fazem ou fizeram uso de talidomida.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são mínimos e relacionados à coleta de sangue, na qual poderá haver alguma dor em decorrência da punção da pele. Complicações de coleta de sangue rotineira são raras e geralmente são de pequeno porte. Se houver extravasamento de sangue da veia no local da punção pode haver um pequeno desconforto (hematoma) que desaparece em poucos dias.

Com o objetivo de minimizar esses riscos, todas as coletas serão realizadas conforme as orientações de coleta do Ministério da Saúde. Ainda, há um pequeno risco de quebra de confidencialidade, no entanto, os pesquisadores utilizarão códigos para identificar os participantes do estudo.

Benefícios:

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa não são diretos aos participantes, mas poderão aumentar o conhecimento sobre o assunto, e no futuro auxiliar a identificar perfis genéticos de resposta ao tratamento da doença.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de mesmo projeto já em andamento na instituição registrado com o CAAE 24482719.3.0000.5327, GPPG 20190685, cuja pesquisadora responsável é Fernanda Sales Luiz Vianna.

Foi solicitado pelo Ambulatório de Dermatologia Sanitária do Rio Grande do Sul que esta fosse a instituição proponente e o HCPA coparticipante. Portanto, o projeto foi novamente submetido. Porém, trata-se do mesmo projeto.

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

Vide "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO GRANDE DO SUL - HCPA  
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.511.149

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

Não apresenta pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Lembramos que a presente aprovação (projeto e TCLE versão de 20/11/2020 e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto.

Os pesquisadores devem atentar ao cumprimento dos seguintes itens:

- Este projeto está aprovado para inclusão de 50 participantes no Centro HCPA, de acordo com as informações do projeto. Qualquer alteração deste número deverá ser comunicada ao CEP e ao Serviço de Gestão em Pesquisa para autorizações e atualizações cabíveis.
- O projeto está cadastrado no sistema AGHUse Pesquisa (20200742) para fins de avaliação logística e financeira e somente poderá ser iniciado após aprovação final do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação.
- Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.
- Deverão ser adicionados relatórios semestrais e um relatório final do projeto no cadastro do mesmo, no Sistema AGHUse Pesquisa.
- Eventos adversos deverão ser comunicados de acordo com as orientações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep (Carta Circular nº 13/2020-CONEP/SECNS/MS). Os desvios de protocolo também deverão ser comunicados em relatórios consolidados, por meio de Notificação.

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1680574.pdf	23/01/2021 10:32:23		Aceito
Outros	carta_resposta_ao_cep.docx	08/12/2020 21:52:40	RENATA HECK	Aceito
Outros	Autorizacao_biorrepositorio.pdf	08/12/2020 21:51:17	RENATA HECK	Aceito

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

**Bairro:** Santa Cecília

**CEP:** 90.035-903

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3359-7640

**Fax:** (51)3359-7640

**E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO GRANDE DO SUL - HCPA  
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.511.149

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	trabalhocompletoversaofinal.pdf	20/11/2020 13:40:34	RENATA HECK	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	biorrepositorio.pdf	20/11/2020 13:39:40	RENATA HECK	Aceito
Outros	justificativacepufcspa.pdf	20/11/2020 00:23:01	RENATA HECK	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	20/11/2020 00:07:14	RENATA HECK	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

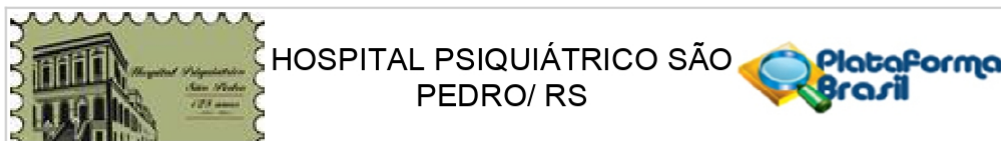
Não

PORTO ALEGRE, 26 de Janeiro de 2021

---

**Assinado por:**  
**Têmis Maria Félix**  
**(Coordenador(a))**

### 8.3 Parecer do Comitê de Ética do Hospital Psiquiátrico São Pedro



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Imunogenética e Neuropatia Periférica no Eritema Nodoso Hansênico

**Pesquisador:** RENATA HECK

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 40304620.5.0000.5332

**Instituição Proponente:** Ambulatório de Dermatologia Sanitária do Rio Grande do Sul

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.460.424

##### Apresentação do Projeto:

Projeto apresentado recentemente sobre o qual ficou uma pendência relativa a aceitação para o armazenamento de material biológico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (UFRGS), sendo reencaminhado para autora para a devida complementação. Todos os demais documentos haviam sido encaminhados e aprovados previamente.

##### Objetivo da Pesquisa:

Vide parecer anterior.

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Vide parecer anterior.

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

Vide parecer anterior.

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

Todos os documentos foram apresentados, incluindo a solicitação deste CEP a respeito do uso do biorrepositório para armazenamento de material biológico a ser coletado nesta pesquisa,

##### Recomendações:

Nada a acrescentar.

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

Projeto aprovado.

**Endereço:** Avenida Bento Gonçalves 2460

**Bairro:** Partenon

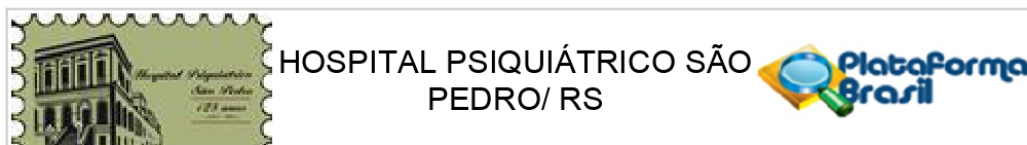
**CEP:** 90.650-001

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3240-1368

**E-mail:** comitehpsp@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.460.424

**Considerações Finais a critério do CEP:**

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1667826.pdf	08/12/2020 21:53:17		Aceito
Outros	carta_resposta_ao_cep.docx	08/12/2020 21:52:40	RENATA HECK	Aceito
Outros	Autorizacao_biorrepositorio.pdf	08/12/2020 21:51:17	RENATA HECK	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	trabalhocompletoversaofinal.pdf	20/11/2020 13:40:34	RENATA HECK	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	biorrepositorio.pdf	20/11/2020 13:39:40	RENATA HECK	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	20/11/2020 13:30:48	RENATA HECK	Aceito
Outros	justificativacepufcspa.pdf	20/11/2020 00:23:01	RENATA HECK	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	20/11/2020 00:07:14	RENATA HECK	Aceito
Orçamento	orcamento.docx	20/11/2020 00:06:18	RENATA HECK	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	19/11/2020 23:54:59	RENATA HECK	Aceito

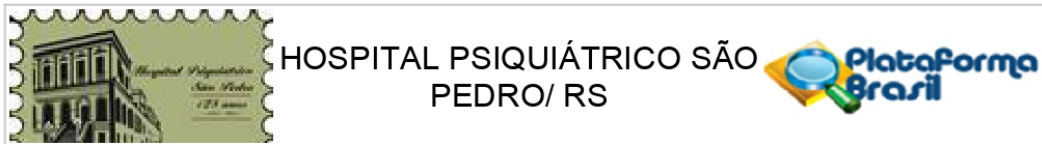
**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Avenida Bento Gonçalves 2460  
**Bairro:** Partenon **CEP:** 90.650-001  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3240-1368 **E-mail:** comitehpsp@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.460.424

PORTO ALEGRE, 14 de Dezembro de 2020

---

**Assinado por:**  
**Maria Helena Itaqui Lopes**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Avenida Bento Gonçalves 2460

**Bairro:** Partenon

**CEP:** 90.650-001

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3240-1368

**E-mail:** comitehpsp@gmail.com