

# Polineuropatia desmielinizante como manifestação inicial isolada de hanseníase: relato de caso

Demyelinating polyneuropathy as an isolated initial manifestation of leprosy: case report

Karina Lebeis Pires<sup>1</sup> , Mariana Beiral Hammerle<sup>2</sup> , Ricardo Barbosa Lima<sup>3</sup> , Márcia Beiral Hammerle<sup>4</sup> , Marcelo Ribeiro Caetano<sup>5</sup> , Luciana Ferreira Araújo<sup>6</sup> , Manuela Romagna Bongioiolo<sup>7</sup> , Camila Bastos Almenara<sup>8</sup> , José Antônio Bonifácio da Silva<sup>9</sup> , Carlos Bruno Nogueira<sup>10</sup> , Regina Papais Alvarenga<sup>11</sup> 

## RESUMO

**Modelo do Estudo:** Relato de caso. **Importância do problema:** No mundo, mais de três milhões de pessoas estão vivendo com deficiência física devido à hanseníase. O Brasil é o segundo país com o maior número de casos novos registrados. A magnitude e o alto risco de incapacidade mantêm a doença como problema de saúde pública. O diagnóstico de hanseníase em geral é simples. Porém, quadros com ausência de lesões cutâneas características, somente com alterações neurais, representam um desafio para o diagnóstico diferencial com outras doenças neurológicas. **Comentários:** Relatamos o caso de um paciente encaminhado ao serviço de neurologia com história clínica e eletroneuromiografia compatíveis com polineuropatia desmielinizante, sem qualquer lesão cutânea ao exame de admissão. O raciocínio clínico inicial foi direcionado para o diagnóstico das polineuropatias desmielinizantes inflamatórias adquiridas como Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica (CIDP) e suas variantes. No entanto, após anamnese e exame físico detalhados, chamou a atenção a ausência do componente atáxico e a presença predominante de alterações sensitivas de fibra fina, espessamento de nervo e importante fator epidemiológico para hanseníase, motivando a suspeita e a investigação desta enfermidade por meio da biópsia de nervo que foi sugestiva de hanseníase. Após três meses, em novo exame do paciente para biopsiar áreas de anestesia para reforçar o diagnóstico, observou-se o surgimento de extensas lesões levemente hipocrômicas no tronco e membros inferiores, cuja biópsia definiu o diagnóstico de hanseníase.

**Palavras-chave:** Hanseníase; *Mycobacterium leprae*; Polineuropatias; Mononeuropatias; Infecções por *Mycobacterium*; Diagnóstico Diferencial.

## ABSTRACT

**Study:** Case report. **Importance:** Worldwide over three million people are living with disabilities due to leprosy. Brazil is the second country with the highest number of new cases registered. The magnitude and high risk of disability make the disease a public health problem. The diagnosis of leprosy can be simple. However, in the absence of skin lesions and with many possibilities of neurological impairment, diagnosis can become a challenge. **Comments:** We report the case of a patient referred to the neurology service with a clinical history and electrophysiological tests compatible with demyelinating polyneuropathy, without any skin lesion at admission examination. The initial clinical research was directed to the diagnosis of acquired inflammatory demyelinating polyneuropathies such as Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) and its variants. However, after anamnesis and detailed physical examination, the absence of the ataxic component and the predominant presence of sensory alterations of fine fiber, nerve thickening and important epidemiological factor for leprosy, led to the suspicion and investigation of this disease by nerve biopsy that was suggestive of leprosy. After three months, in a new patient examination "to perform a biopsy in areas of anesthesia" to reinforce the diagnosis, there was the appearance of extensive slightly hypochromic lesions in the trunk and lower limbs, whose biopsy defined the diagnosis of leprosy.

**Keywords:** Leprosy; *Mycobacterium leprae*; Polyneuropathies; Mononeuropathies; *Mycobacterium* Infections; Diagnosis, Differential.

1. Prof. Auxiliar do serviço de Clínica Médica e do serviço de Neurologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
2. Médica residente de Neurologia da UNIRIO, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
3. Prof. Adjunto do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da UNIRIO, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
4. Médica residente de Gastroenterologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
5. Médico do ambulatório de Eletroneuromiografia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da UNIRIO, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
6. Prof. Assistente do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da UNIRIO, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
7. Médica pós-graduanda do Serviço de Dermatologia da UNIRIO, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
8. Médica residente do Serviço de Dermatologia da UNIRIO, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
9. Acadêmico de medicina da UNIRIO, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
10. Médico do Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da UNIRIO, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
11. Chefe do Serviço de Neurologia da UNIRIO, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

✉ Karina Lebeis Pires. Hospital Universitário Gaffrée e Guinle - HUGG. Rua Mariz e Barros, 775 - Maracanã. CEP: 20270-004. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. marianabeiral@gmail.com | Recebido em: 12/06/2019 | Aprovado em: 21/01/2020



## INTRODUÇÃO

A hanseníase é doença infectocontagiosa, de evolução crônica, causada pelo bacilo *Mycobacterium leprae*<sup>1</sup>. O mecanismo de transmissão é o contato íntimo prolongado de indivíduo suscetível, geneticamente predisposto, com paciente multibacilar, sem tratamento, por meio da inalação de bacilos veiculados em secreção das vias aéreas superiores, sendo a mucosa nasal a principal via de transmissão<sup>1</sup>. Trata-se de doença multissistêmica que afeta tecidos originários da ectoderme embrionária, afetando especialmente a pele, a mucosa e os nervos periféricos<sup>2</sup>. O envolvimento de nervos é encontrado em várias formas de hanseníase e também pode ocorrer na ausência de lesões de pele<sup>3</sup>. Entre as doenças infecciosas, a hanseníase é considerada uma das principais causas de incapacidades físicas, em razão do seu potencial de causar lesões neurais. A magnitude e o alto risco de incapacidade mantêm a doença como problema de saúde pública<sup>4,5</sup>. No mundo, mais de três milhões de pessoas estão vivendo com deficiência física devido à hanseníase<sup>6</sup>. Em 2014, 31.568 pessoas estavam em tratamento no Sistema Único de Saúde em uma rede que envolve exames, poliquimioterapia e atendimento especializado<sup>7</sup>. No Brasil, em 2016, foram

notificados 25.218 casos novos, com taxa de detecção de 12,2/100 mil habitantes. A incidência de 25.218 casos/ano para a doença, classifica o país como de alta carga para doença, estando atrás apenas da Índia<sup>8,9,3</sup>.

Em relação a forma neural pura, há poucos dados de prevalência, porém, acredita-se que esta seja subestimada pela dificuldade diagnóstica. Isso ocorre principalmente nos casos em as lesões cutâneas não são adequadamente investigadas e quando a hanseníase neural pura não é incluída nos diagnósticos diferenciais dos pacientes com neuropatia periférica<sup>9</sup>.

Um estudo publicado pela Academia Brasileira de Medicina em 2011, relatou a incidência da forma neural pura em torno de 2 casos/ano<sup>9</sup>.

O diagnóstico da hanseníase na maioria das vezes é simples, especialmente quando as clássicas lesões cutâneas estão presentes. No entanto, alguns pacientes apresentam apenas envolvimento neural (forma neural pura ou neural primária), dificultando seu diagnóstico<sup>10</sup>.

Nesses casos, o diagnóstico diferencial deverá ser direcionado para as doenças que causam mononeuropatia, mononeuropatia múltipla ou polineuropatias, como por exemplo, vasculites, diabetes, AIDS, Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica (CIDP), entre outras (Tabela 1)<sup>8,9</sup>.

**Tabela 1**

Possíveis diagnósticos diferenciais da hanseníase forma neural pura de acordo com a etiologia<sup>8,9</sup>

Inflamatória	Metabólica	Infecciosa	Traumática	Hereditária	Tumoral
Colagenoses, vasculites não-sistêmicas, Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica (CIDP)	Diabetes, hipotireoidismo, disfunção hipofisária, etilismo	Hanseníase em outras formas clínicas, AIDS	Compressões agudas	Siringomielia/siringobulbia	Neuromas

Relatamos um caso de hanseníase em que a neuropatia antecedeu em meses o aparecimento das lesões na pele, tornando o diagnóstico clínico um desafio. Tendo em vista que o Brasil ainda é um dos países com a maior incidência de hanseníase e que esta doença ainda gera grande impacto psicossocial e na qualidade de vida dos pacientes, esta publicação objetiva ampliar conhecimento acerca das múltiplas apresentações da hanseníase. Com o melhor conhecimento das formas de apresentação desta doença,

é possível suspeitar e tratar precocemente diminuindo as chances de transmissão e sequelas irreversíveis.

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 36 anos, sem comorbidades prévias, morador de Belford Roxo, Rio de Janeiro e contato diário com portador de hanseníase em mesmo domicílio. Refere que em

outubro de 2017 apresentou quadro de edema dos quatro membros, rash malar, artralgia em diversas articulações, febre e astenia.

No mês seguinte, iniciou hipoestesia plantar bilateral, evoluindo em poucas semanas para anestesia de pés e mãos, que provocou diversas lesões por queimadura, além de fratura de metatarso direito. Negava desequilíbrio, disfagia, alteração esfinteriana.

Nesse momento, procurou atendimento médico de um neurologista que o encaminhou para a realização de eletroneuromiografia cujo laudo evidenciou potenciais sensitivos abolidos, potenciais motores abolidos na porção distal dos membros inferiores e normais com captação proximal, velocidades de condução motoras reduzidas, potencial motor do mediano e ulnar no membro superior direito com latência e duração muito prolongadas. Exame com agulha revelando fibrilação e ondas positivas distais nos membros inferiores, porém mais intensas no primeiro interósseo do pé direito. A principal hipótese diagnóstica após a primeira avaliação foi de Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica, principalmente a neuropatia tipo Simétrica Distal Adquirida Desmielinizante (DADS), cujo predomínio é sensitivo<sup>7</sup>.

Paciente foi então encaminhado, em agosto de 2018, ao Hospital Universitário para investigação de polineuropatia.

Ao exame físico neurológico apresentava marcha atípica, estática, tônus, coordenação e reflexos profundos sem alterações. Anestesia tátil e térmica simétrica até terço distal das coxas e antebraços, hiperalgesia e alodínia na mesma região, porém, pior à direita. Força grau 4 para abdução dos dedos da mão direita. Motricidade ocular e mímica facial sem alterações, reflexos pupilares presentes. Foi encontrado espessamento dos nervos ulnar e tibial posterior, pior à direita. Ausência de sinais de irritação meníngea. Ausência de lesões cutâneas, exceto lesões cicatriciais relacionadas a traumas nas extremidades. (Figura 1)

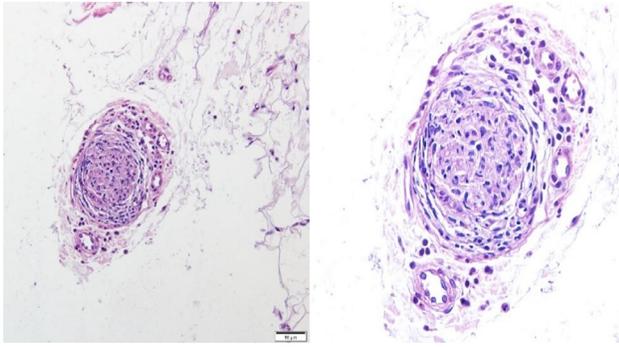
Foram solicitadas pesquisa de anticorpos para arboviroses, hemograma e bioquímica básicos, dosagens de hormônios tireoidianos e vita-

mina B12, todos sem alterações. O PCR estava 4.9 mg/L (valor de referência 0-5 mg/L), e a dosagem de VHS não estava disponível. Foi realizada punção lombar com análise líquórica inocente. Eletroforese de proteínas no sangue apresentou hipergamaglobulinemia policlonal. Além disso, para melhor avaliação de possível polineuropatia sensitiva, foi solicitada pesquisa de anticorpo IGM Anti Glicoproteína Associada a Mielina (Anti MAG), que também foi negativa.



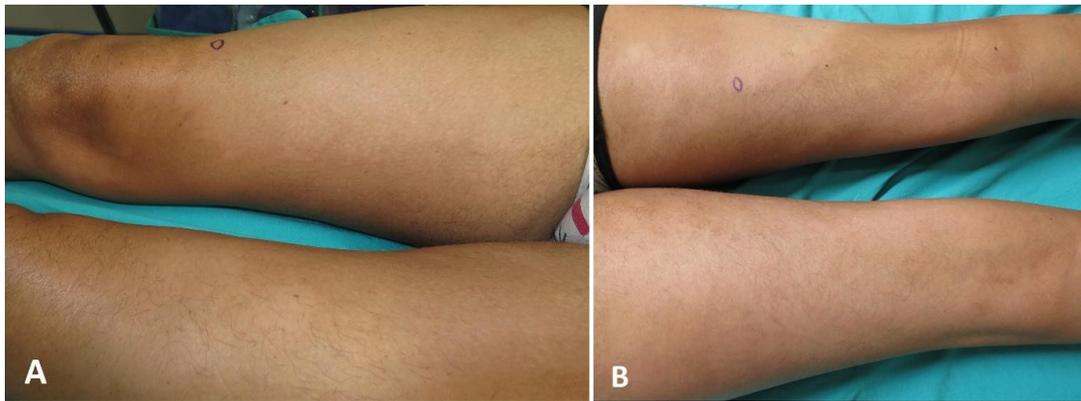
**Figura 1:** Lesões cicatriciais provocadas por traumas e queimaduras (A) nas mãos, (B) pernas e pés.

O paciente foi reavaliado pela neurologia, mantendo quadro de anestesia de membros, e com queixa de dor neuropática intensa em membros inferiores. A ausência de ataxia ao exame neurológico e a presença de extensas áreas de anestesia, associadas a componente epidemiológico importante para hanseníase na anamnese, trouxe incerteza quanto ao diagnóstico de DADS, aventando-se a hipótese de hanseníase. Sendo assim, foi solicitada avaliação da Dermatologia e ao exame, não foram encontradas manchas ou outras lesões características da doença. Diante da hipótese de hanseníase e da ausência de lesões cutâneas foi realizada biópsia de nervo sural que evidenciou feixes neurais com infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário envolvendo e permeando filete nervoso (Figura 2). A pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) pela coloração de Ziehl-Neelsen não evidenciou micro-organismos.

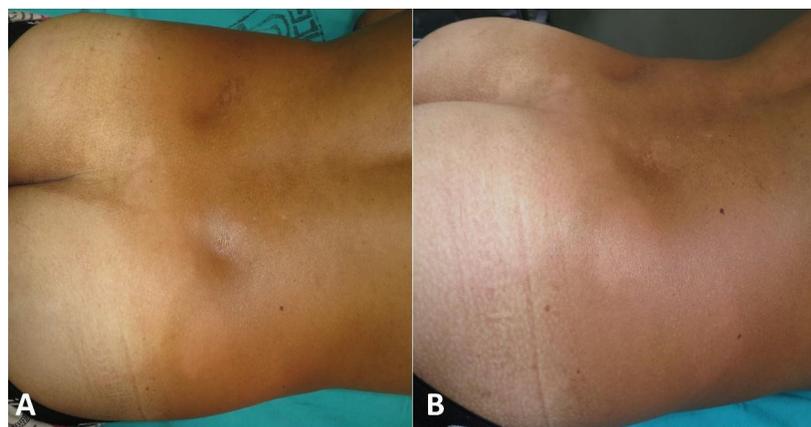


**Figura 2:** Exame histopatológico do nervo sural mostrando infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário envolvendo e infiltrando filete nervoso. (HE 100x e 400x)

O paciente foi novamente reavaliado pela equipe de Neurologia e Dermatologia com a intenção de biopsiar áreas de anestesia para pesquisar maior substrato histopatológico compatível com hanseníase. Nesse momento, 15 meses após o início dos sintomas e três meses após o primeiro exame dermato-neurológico, notaram-se extensas manchas hipocrômicas, de limites mal definidos, com alteração de sensibilidade térmica, tátil e dolorosa localizadas no dorso do pé direito nas faces anteriores e posteriores das regiões crurais (Figura 3) e nas regiões sacral e lombar direita (Figura 4). Além de úlcera na região plantar direita (Figura 5).



**Figura 3:** Extensas manchas hipocrômicas de limites mal definidos localizadas na face anterior (A) e posterior (B) das regiões crurais.



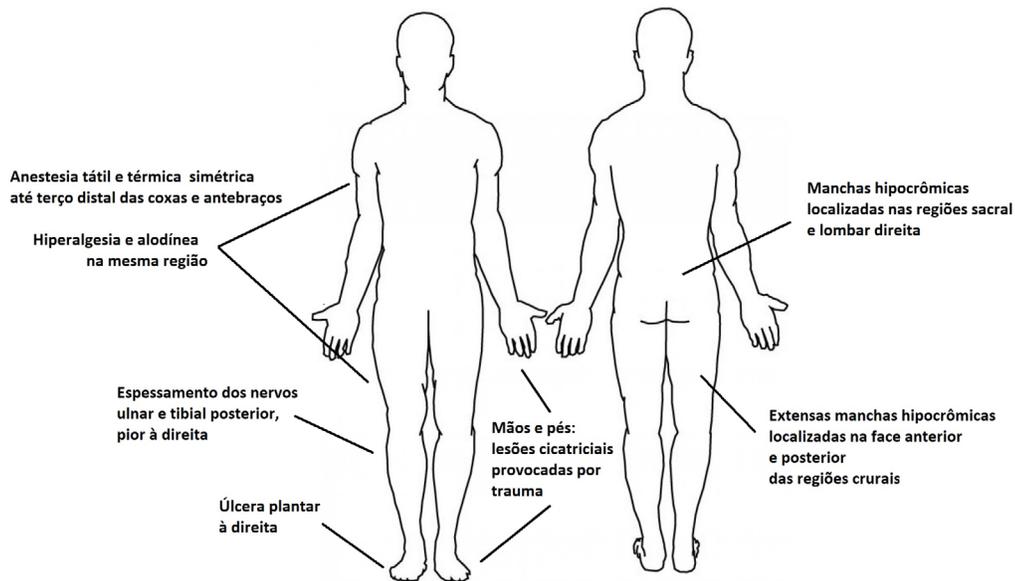
**Figura 4:** A-B) Manchas hipocrômicas de limites difusos localizadas nas regiões sacral e lombar direita.



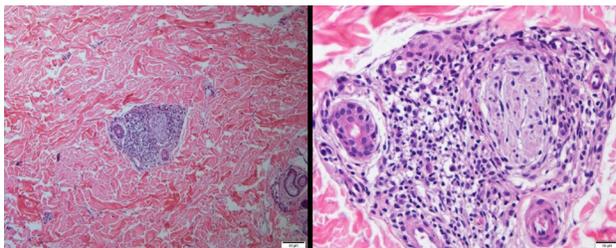
**Figura 5:** Úlcera na região plantar direita.

Foram realizadas baciloscopia em ambos os cotovelos e lóbulos de orelha, todas negativas.

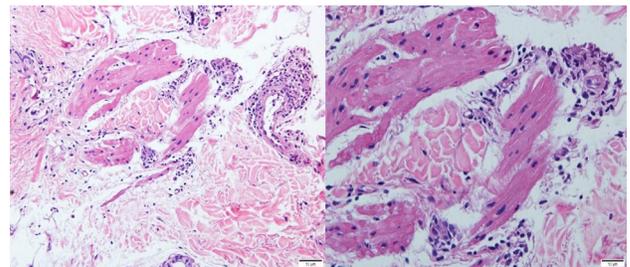
Em seguida, foram feitas biópsias de pele em dorso e coxa direita. O exame dos fragmentos revelou processo inflamatório crônico granulomatoso em proximidade a glândulas sudoríparas e filotes nervosos envoltos por infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário que permeia músculo eretor do pelo, concluindo tratar-se de alterações compatíveis com hanseníase. (Figuras 7 e 8). A pesquisa de BAAR pela coloração de Ziehl-Neelsen não evidenciou micro-organismos.



**Figura 6:** Mapa de alterações neurológicas.



**Figura 7:** Exame histopatológico da pele mostrando infiltrado inflamatório constituído por linfócitos e histiócitos de citoplasma amplo e xantelasmizado, em arranjo nodular, ao redor de filete nervoso e de glândulas sudoríparas. (HE100x e 400x)



**Figura 8:** Exame histopatológico da pele mostrando infiltrado inflamatório linfocitário permeando fibras musculares. (HE200x e 400x)

A correlação do exame clínico com a baciloscopia e histologia indicou tratar-se de Hanseníase Dimorfa e foi iniciado tratamento com esquema de poliquimioterapia para multibacilar (rifampicina, dapsona e clofazimina) recomendada pelo Ministério da Saúde. No entanto o paciente apresentou exantema após a dose supervisionada que indicou reação adversa à rifampicina e o esquema foi substituído por ofloxacina, clofazimina e dapsona. Associada à poliquimioterapia para multibacilar, foi iniciado prednisona 60 mg/dia para tratamento da neurite e duloxetina 60 mg/dia para controle de dor neuropática.

Atualmente, no início do 6º mês de tratamento o paciente apresenta regressão das lesões. (Figura 9 A-D)



**Figura 9:** A-B) Regressão das lesões da face anterior e posterior das regiões crurais, C) da região sacral e lombar direita e D) da região plantar.

O paciente permanece em acompanhamento ambulatorial e assinou Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para publicação deste relato de caso, conforme exigência do Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição.

## DISCUSSÃO

O caso relatado ilustra a dificuldade do diagnóstico da hanseníase quando o paciente apresenta somente neuropatia, sem lesões cutâneas. O paciente foi encaminhado ao Serviço de Neurologia para investigação de polineuropatia desmielinizante registrada em exame eletroneuromiográfico. A investigação diagnóstica se desenvolveu a partir do *screening* de polineuropatias, com realização de punção lombar, eletroforese de proteínas no sangue e dosagem de anticorpo possivelmente presente na Polineuropatia Simétrica Distal Adquirida Desmielinizante (DADS)<sup>7</sup>.

A ausência de ataxia ao exame clínico neurológico, comum no DADS, a presença de espessamento de nervo, predomínio de achados sensitivos incluindo achados de fibra fina (hiperalgesia e alodínia) e a epidemiologia do paciente (morador de área endêmica do bacilo e contato prolongado com paciente com diagnóstico de hanseníase), motivaram a inclusão de outras hipóteses no diagnóstico diferencial, considerando a hanseníase como possível causa do quadro de polineuropatia distal.

Na hanseníase as manifestações neuríticas, principalmente com parestesia, são comuns, podendo preceder, por muitos meses, as lesões cutâneas<sup>9</sup>, como ocorreu no paciente do caso relatado.

Existe, ainda, a forma da Hanseníase neural pura (HNP) cuja prevalência é de 5% a 18% de todos os casos de hanseníase<sup>11</sup>. Esses pacientes apresentam neuropatia periférica na ausência de lesões cutâneas atuais ou pregressas e baciloscopia negativa em esfregaço de pele. Alguns diagnósticos iniciais de HNP podem ser modificados para o diagnóstico de alguma das formas clínicas clássicas do espectro da hanseníase, após novo exame dermatológico, no qual se identifiquem lesões cutâneas discretas não existentes ou não visualizadas anteriormente<sup>9</sup>. No nosso paciente, a correlação do quadro clínico com o resultado dos exames histopatológicos do nervo e da pele permitiu classificar a forma clínica como Hanseníase Dimorfa.

Aparentemente, a neuropatia da HNP é predominantemente sensitiva. A apresentação mais comum é a mononeuropatia múltipla (79%), podendo ocorrer mononeuropatia isolada (10,5%) ou polineuropatia distal (10,5%)<sup>9</sup>.

A neuropatia da hanseníase é primariamente desmielinizante, mas frequentemente leva a perda axonal durante sua evolução. A predileção bacilar pela célula de Schwann é bem conhecida com envolvimento tanto de fibras pouco mielinizadas (fibras finas) quanto de fibras com grossa camada de mielina (fibras grossas). O comprometimento parece predominar, pelo menos no começo, com acometimento de fibras finas que, por terem fina camada de mielina, são comprometidas antes das fibras grossas. Em virtude de as fibras finas estarem relacionadas à sensibilidade à dor e sensação térmica, a alteração destas costuma ser a principal manifestação neurológica. Os bacilos crescem melhor em áreas com temperaturas mais baixas, tanto na pele como nos nervos. Assim, os nervos mais superficiais como nos cotovelos, punhos, joelhos ou tornozelos são mais acometidos enquanto as regiões da pele mais envolvidas são as dos lóbulos da orelha, cotovelos e joelhos, que são áreas onde manchas de pele são rotineiramente visualizadas<sup>2</sup>.

Em analogia à neuropatia diabética, a polineuropatia progressiva das extremidades leva a *déficit* neurológicos graves podendo causar ulcerações (mal perfurante), juntamente com hiperkeratose palmar e plantar, como ocorreu no paciente descrito. Infecções secundárias e osteomielite são complicações comuns. Embora os defeitos motores e sensitivos possam progredir rapidamente, às vezes também podem ser graduais e inicialmente sem qualquer dor neuropática (neurite silenciosa)<sup>6</sup>.

## CONCLUSÃO

Apesar da polineuropatia não ser a forma de apresentação mais comum da hanseníase, o caso clínico apresentado ressalta que esta hipótese diagnóstica deve ser considerada no diagnóstico diferencial de pacientes com polineuropatia. Dados epidemiológicos, a presença de alterações de fibra fina, além de espessamento devem ser pesquisados, pois quando presentes fazem pensar na hanseníase como diagnóstico final.

## REFERÊNCIAS

1. Lastória JC, Abreu MA. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - part 1. *An Bras Dermatol*. 2014;89(2):205-19. PMID: 24770495
2. Garbino JA, Heise CO, Marques W Jr. Assessing nerves in leprosy. *Clinics in Dermatology* 2016 Jan-Feb;34(1):51-8. Epub 2015 Nov 6. doi: 0.1016/j.clin-dermatol.2015.10.018. PMID:26773623
3. Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Brasil. 2018. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/31/2018-004-Hanseniasse-publicacao.pdf>
4. Ministério da Saúde. - Secretaria de vigilância em saúde. Boletim Epidemiológico Hanseníase. Brasil. Volume 49 Nº 4 - 2018. ISSN 2358-9450. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/31/2018-004-Hanseniasse-publicacao.pdf>
5. Araújo, MG. Leprosy in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003 May-Jun;36(3):373-82. Epub 2003 Jul 31. PMID: 12908039
6. Fischer M. Leprosy - an overview of clinical features, diagnosis, and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017 Aug;15(8):801-827. doi: 10.1111/ddg.13301.
7. Allen JA. Chronic Demyelinating Polyneuropathies. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017 Oct;23(5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders):1310-1331. doi: 10.1212/CON.0000000000000517.
8. DAHW Brasil. Disponível em : [https://www.dahw.org.br/situacao-da-hanseniasse-no-brasil/?gclid=Cj0KCQiA2b7uBRDsARIsAEE9XpHA5X0SHbW751Oq3yfc0-f8TpJ0Mv-g-3A9cMckj2Tf6jqc-CmzTYV0aAmPKALw\\_wcB#utm\\_source=Google&utm\\_medium=CPC&utm\\_campaign=Ads](https://www.dahw.org.br/situacao-da-hanseniasse-no-brasil/?gclid=Cj0KCQiA2b7uBRDsARIsAEE9XpHA5X0SHbW751Oq3yfc0-f8TpJ0Mv-g-3A9cMckj2Tf6jqc-CmzTYV0aAmPKALw_wcB#utm_source=Google&utm_medium=CPC&utm_campaign=Ads)
9. Garbino JA, Jardim MR, Marques JR W, Antunes SL, Soares CT, Heise CO, et al. Hanseníase Neural Primária. Projeto Diretrizes. Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro, Instituto Lauro de Souza Lima - Bauru - São Paulo. 2011. Disponível em: [http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1331157146hanseniasse\\_neural\\_primaria.pdf](http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1331157146hanseniasse_neural_primaria.pdf)
10. Tomaselli, Pedro José. Hanseníase forma neural pura: aspectos clínicos e eletroneuromiográficos dos pacientes avaliados no serviço de doenças neuromusculares do HCRP da USP no período de março de 2001 a março de 2013. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. 2014. doi: 10.11606/D.17.2014.tde-13072014-130102
11. Serrano-Coll H, Miele O, Escorcía C, Díaz A, Beltrán C, Cardona-Castro N. A case series of pure neural leprosy in patients diagnosed in a specialized center for the control of Hansen's disease in Colombia. *Biomedica*. 2018 Jun 15;38(2):153-161. doi: 0.7705/biomedica.v38i0.3690.