MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Mestrado em Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS E CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE DE PACIENTES COM ERITEMA NODOSO HANSÊNICO ATENDIDOS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO PIAUÍ

CAROLINE BAIMA DE MELO

TERESINA- PI
Abril de 2018

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

CAROLINE BAIMA DE MELO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS E CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE DE PACIENTES COM ERITEMA NODOSO HANSÊNICO ATENDIDOS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO PIAUÍ

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical

Orientador (es): Profª. Drª. Euzenir Nunes Sarno
Prof. Dr. Filipe Aníbal Carvalho Costa

TERESINA - PI
Abril de 2018

MELO, CAROLINE BAIMA DE.

Características clinico-epidemiológicas e classificação de gravidade de pacientes com eritema nodoso hansênico atendidos em um hospital terciário do Piauí. / CAROLINE BAIMA DE MELO. - Teresina, 2018.
76 f.; il.

Dissertação (Mestrado) – Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2018.

Orientadora: EUZENIR NUNES SARNO.
Co-orientador: FILIPE ANÍBAL CARVALHO COSTA.

Bibliografia: f. 66-71

1. ERITEMA NODOSO. 2. HANSENIASE. 3. CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO. 4. SEVERIDADE. I. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Biblioteca de Manguinhos/ICICT com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

AUTOR: CAROLINE BAIMA DE MELO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS E CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE DE PACIENTES COM ERITEMA NODOSO HANSÊNICO ATENDIDOS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO PIAUÍ

ORIENTADOR (ES): Profª. Drª. Euzenir Nunes Sarno
Prof. Dr. Filipe Aníbal Carvalho Costa

Aprovada em: 13/04/2018

EXAMINADORES:

Profª. Drª. Jacenir Reis dos Santos Mallet (Fundação Oswaldo Cruz - Instituto Oswaldo Cruz)
Profª. Drª. Ana Lúcia França Costa (Universidade Federal do Piauí)
Prof. Dr. Lauro Lourival Lopes Filho (Universidade Federal do Piauí)
Profª. Drª. Clarissa Romero Teixeira (Fundação Oswaldo Cruz – Instituto Oswaldo Cruz)
Prof. Dr. Viriato Campelo (Universidade Federal do Piauí)

Teresina, 13 de abril de 2018

DEDICATÓRIA

Ao meu esposo, Rafael, grande amor da minha vida.

Aos meus pais, Liduino e Aristonia, e minha irmã, Carine, minha saudade diária.

AGRADECIMENTOS

À Deus, minha luz e salvação, por me dar muito mais do que mereço.

Ao meu esposo, Rafael, por seu amor, amizade, compreensão, conselhos e incentivos, sem os quais nada disso seria possível.

Aos meus pais, Liduino e Aristonia, e minha irmã, Carine, por serem a base de tudo que sou e pelo apoio incondicional que sempre me deram.

À Dra. Ana Lúcia França Costa, uma das pessoas mais generosas que já conheci, por sua acolhida, amizade, ensinamentos, por ter me incentivado a fazer o mestrado e por me receber no ambulatório que coordena.

À minha orientadora, Dra. Euzenir Nunes Sarno, que se fez presente mesmo na distância, por ter aceitado meu convite tão prontamente, pela confiança depositada, por compartilhar seu vasto conhecimento e por sua gentileza.

Ao meu co-orientador, Dr. Filipe Aníbal Carvalho Costa, professor tão sábio e ao mesmo tempo tão simples, por todos os ensinamentos valiosos que transmitiu ao longo do curso e por suas contribuições a esse trabalho.

A todos do escritório Fiocruz-Piauí, por serem tão disponíveis, humildes e organizados.

Aos meus colegas de turma, Léia Madeira, Darwin Cardoso, Filipe Soares, Trícia Carneiro, Dilbert Velôso, Leoberto Torres e Jurecir da Silva, por tornarem o caminho até aqui muito mais leve e divertido.

Aos professores da disciplina de Dermatologia da UFPI, pessoas maravilhosas com as quais pude conviver ao longo dos últimos dois anos, por serem inspiração de sabedoria e ética.

Aos residentes de Dermatologia do Hospital Universitário da UFPI, pela consideração e solicitude em me ajudar durante todo o período de coleta de dados.

A todos os pacientes que, mesmo em meio a sofrimento, gentilmente aceitaram colaborar e participar dessa pesquisa.

Aos meus alunos, minha maior motivação para seguir sempre estudando.

RESUMO

A hanseníase é uma doença infecciosa que acomete pele e nervos periféricos, causada pela bactéria *Mycobacterium leprae*. Além de um espectro de apresentações clínicas, pode desencadear reações imunológicas agudas, denominadas reações hansênicas, que podem ser do tipo 1 (reação reversa) ou tipo 2 (eritema nodoso hansênico - ENH). O eritema nodoso é o tipo mais comum e mais grave de reação. Pode ser classificado em leve, moderado ou grave, o que implica diretamente no prognóstico e tratamento. Para padronizar a classificação, o Grupo Internacional de estudos em Eritema Nodoso Hansênico, *Erythema Nodosum Leprosum International Study* (ENLIST) *Group*, elaborou uma escala objetiva de gravidade da doença, a escala ENLIST ENL (ENL - *erythema nodosum leprosum*), a qual é a primeira escala validada no mundo. O objetivo do estudo foi descrever as características sociodemográficas, clínicas e epidemiológicas dos pacientes atendidos em um hospital terciário, um dos três centros de referência em hanseníase no Piauí, classificando-os de acordo com a gravidade mensurada pela escala ENLIST ENL. Para isso, foi realizado estudo observacional transversal descritivo, envolvendo 26 pacientes, recrutados sequencialmente de maio de 2017 a fevereiro de 2018. De acordo com a pontuação obtida na escala, os pacientes foram divididos em dois grupos: 1, ENH leve e 2, ENH moderado/grave. Os dados, coletados mediante questionário estruturado, foram analisados estatisticamente e comparados entre si. Foram 12 pacientes no grupo 1 e 14 no grupo 2. Nódulos cutâneos foram identificados em 96,2% dos pacientes e dor, em 84,6%, sendo as manifestações mais frequentes. A extensão e número de nódulos se relacionaram à gravidade dos casos. A maior parte dos pacientes era do sexo masculino, faixa etária de 31 a 49 anos, com baixa escolaridade, pardos, renda familiar entre 1 e 3 salários mínimos e residentes na área urbana de Teresina. Comorbidades foram encontradas em 46,2%, sendo diabetes melitus a doença mais frequente. Vinte e quatro pacientes (92,3%) apresentavam incapacidade, a maioria grau 1. A forma clínica virchowiana foi a mais frequente. Apenas dois pacientes ainda estavam tomando a poliquimioterapia (PQT) para hanseníase, a maioria havia terminado o tratamento há mais de um ano. A maior parte dos casos eram crônicos, com histórico de mais de 5 episódios, tratados com talidomida, na dose de 100 mg/dia, isolada ou associada a corticosteroide oral. A interrupção do tratamento foi apontada como a causa para os surtos em 61,5% dos pacientes. O eritema nodoso hansênico se manifesta por nódulos cutâneos e dor em quase todos os pacientes, portanto interfere negativamente na sua qualidade de vida. Muitos pacientes desenvolvem ENH crônico e necessitam de tratamento com talidomida e outros imunossupressores por tempo prolongado e a interrupção inapropriada das medicações é a principal responsável pelos surtos da doença. Esse foi o primeiro estudo realizado no Piauí a utilizar uma escala de gravidade do eritema nodoso hansênico validada, a qual deve ser divulgada em todos os serviços de referência.

Palavras-chave: Eritema Nodoso Hansênico, Hanseníase, severidade, Piauí.

ABSTRACT

Leprosy is an infectious disease that affects the skin and peripheral nerves, caused by the bacterium *Mycobacterium leprae*. In addition to a spectrum of clinical presentations, it can trigger acute immune reactions, called leprosy reactions, which may be type 1 (reverse reaction) or type 2 (erythema nodosum leprosum - ENL). Erythema nodosum is the most common and most severe type of reaction. It has been classified as mild, moderate or severe, which implies directly in the prognosis and treatment. In order to standardize the classification, the Erythema Nodosum Leprosum International Study (ENLIST) Group has developed an objective severity scale, the ENLIST ENL severity scale, which is the first validated scale in the world. The objective of the study was to describe the sociodemographic, clinical and epidemiological characteristics of patients attending a tertiary hospital, one of the three reference centers in leprosy in Piauí, classifying them according to the severity measured by the ENLIST ENL scale. For this, a descriptive cross-sectional observational study was performed, involving 26 patients, recruited sequentially from May 2017 to February 2018. According to the scoring obtained in the scale, the patients were divided into two groups: 1, mild ENH and 2, moderate / severe ENH. The data, collected through a structured questionnaire, were analyzed statistically and compared to each other. There were 12 patients in group 1 and 14 in group 2. Cutaneous nodules were identified in 96.2% of the patients and pain in 84.6%, the most frequent manifestations. The extent and number of nodules were related to the severity of the cases. The majority of the patients were male, between 31 and 49 years of age, with low schooling, pardos, family income between 1 and 3 minimum wages and residents in the urban area of Teresina. Comorbidities were found in 46.2%, and diabetes melitus was the most frequent associated disease. Twenty-four patients (92.3%) had disability, most of them grade 1. Virchowian clinical form was the most frequent. Only two patients were still taking multidrug therapy (MDT) for leprosy, most had finished treatment more than a year ago. Most of the cases were chronic, with a history of more than 5 episodes treated with thalidomide at a dose of 100 mg / day, isolated or in combination with oral corticosteroid. Discontinuation of treatment was indicated as the cause for outbreaks in 61.5% of patients. Erythema nodosum leprosum is manifested by cutaneous nodules and pain in almost all patients, thus interfering negatively in their quality of life. Many patients develop chronic ENL and require treatment with thalidomide and other immunosuppressants for a long time and inappropriate discontinuation of medications is primarily responsible for outbreaks of the disease. This was the first study carried out in Piauí to use a validated severity scale of erythema nodosum leprosum, which should be disclosed in all reference services.

Key words: Erythema Nodosum Leprosum, Leprosy, severity, Piauí

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

Figura 1: eritema nodoso hansênico - nódulos eritematosos no membro superior ... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 2: versão preliminar da escala de gravidade ENLIST ENL 28

Figura 3: versão definitiva da escala de gravidade ENLIST ENL 29

Figura 4: escala visual analógica de dor 35

Quadro 1: esquema terapêutico PAUCIBACILAR - 6 cartelas 18

Quadro 2: esquema terapêutico MULTIBACILAR - 12 cartelas..... 18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Registro de prevalência e novos casos de hanseníase, por região da OMS, 2016 14
Tabela 2: Taxa média de detecção de casos novos de hanseníase (por 100 mil habitantes) e taxa média de detecção geral de casos novos de hanseníase com grau 2 de incapacidade física (por 1milhão de habitantes), segundo sexo, região e UF, Brasil, 2012 a 2016..... 16
Tabela 3: Escala visual analógica de dor (mm) 39
Tabela 4: Febre 40
Tabela 5: Número de lesões de eritema nodoso 40
Tabela 6: Inflamação das lesoes cutâneas 40
Tabela 7: Extensão das lesões cutâneas 40
Tabela 8: Edema periférico 40
Tabela 9: Dor óssea 41
Tabela 10: Artrite e/ou Dactilite 41
Tabela 11: Linfadenopatia 41
Tabela 12: Neurite 41
Tabela 13: Caracterização sociodemográfica dos pacientes com eritema nodoso hansênico (n=26). Teresina, PI, Brasil, 2018 42
Tabela 14: Caracterização epidemiológica dos pacientes com eritema nodoso hansênico (n=26). Teresina, PI, Brasil, 2018 44
Tabela 15: Caracterização clínica dos pacientes com eritema nodoso hansênico (n=26). Teresina, PI, Brasil, 2018 46
Tabela 16: Relações entre a severidade dos casos e as manifestações clínicas dos pacientes com eritema nodoso hansênico (n=26). Teresina, PI, Brasil, 2018 48
Tabela 17: Relações entre a severidade dos casos e as características sociodemográficas dos pacientes com eritema nodoso hansênico (n=26). Teresina, PI, Brasil, 2018 49
Tabela 18: Relações entre a severidade dos casos e as características epidemiológicas dos pacientes com eritema nodoso hansênico (n=26). Teresina, PI, Brasil, 2018 50
Tabela 19: Relações entre a severidade dos casos e as características clínicas dos pacientes com eritema nodoso hansênico (n=26). Teresina, PI, Brasil, 2018 52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMFES	ALERT MDT Field Evaluation Study
BAAR	Bacilo álcool ácido resistente
BB	*Borderline borderline*
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
BT	*Borderline* tuberculóide
BV	*Borderline* virchowiano
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFZ	Clofazimina
CRM	Conselho Regional de Medicina
DDS	Dapsona
DM	Diabetes Melitus
ENH	Eritema Nodoso Hansênico
ENL	Erythema Nodosum Leprosum
ENLIST	Erythema Nodosum Leprosum International Study
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GM-CSF	Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HGV	Hospital Getúlio Vargas
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HU	Hospital Universitário
IB	Índice baciloscópico
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IBM	*International Business Machines*
IC	Intervalo de confiança
IFN	Interferon
IL	Interleucina
IM	Índice morfológico
MDT	*Multidrug therapy*
MDT-U	*Multidrug therapy - uniform*
MH	Mal de Hansen
NFI	*Nerve function impairment*

OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds ratio
PI	Piauí
PQT	Poliquimioterapia
RFM	Rifampicina
R-MDT	*Regular-multidrug therapy*
SM	Salário mínimo
SPSS	Statistical Product and Service Solutions
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TH	linfócito T *helper*
TNF	Fator de necrose tumoral
TT	Tuberculóide polar
UBS	Unidade Básica de Saúde
UFPI	Universidade Federal do Piauí
VV	Virchowiano polar
WHO	*World Health Organization*

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO 14
1.1. Hanseníase 14
1.1.2. Eritema nodoso hansênico (ENH) 19
1.2. Escala de severidade ENLIST 26
1.3. Justificativa 31
2. OBJETIVOS 32
2.1. Objetivo geral 32
2.2. Objetivos Específicos 32
3. METODOLOGIA 33
3.1. Tipo de estudo 33
3.2. Local 33
3.3. Período 33
3.4. População 33
3.4.1 Critérios de inclusão 34
3.4.2 Critérios de exclusão 34
3.5. Procedimento e coleta de dados 34
3.6. Discriminação das variáveis 35
3.6.1. ENLIST ENL 35
3.6.2. Variáveis sociodemográficas 36
3.6.3. Variáveis epidemiológicas 36
3.6.4. Variáveis clinicas 36
3.7. Análise dos dados 37
3.8. Questões éticas 38
4. RESULTADOS 39
4.1. Escala ENLIST ENL 39

4.2. Variáveis sociodemográficas 42
4.3. Variáveis epidemiológicas 43
4.4. Variáveis clínicas 44
4.5. Correlação entre a severidade dos casos e as variáveis da escala ENLIST ENL 47
4.6. Correlação entre a severidade dos casos e as características sociodemográficas 49
4.7. Correlação entre a severidade dos casos e as características epidemiológicas.... 50
4.8. Correlação entre a severidade dos casos e as características epidemiológicas.... 51
5. DISCUSSÃO 53
6. PERSPECTIVAS 63
7. CONCLUSÕES 64
REFERÊNCIAS 66
APÊNDICE 72
ANEXO 76

1. INTRODUÇÃO

1.1. Hanseníase

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pela bactéria *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), a qual é um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR). Essa bactéria tem tropismo para pele e nervos periféricos e é parasita intracelular obrigatório de macrófagos e células de Schwann. A hanseníase apresenta alta contagiosidade, porém baixa patogenicidade, pois a maior parte da população mundial é naturalmente resistente à infecção (1)(2). Pode deixar sequelas sensoriais e motoras, que ocasionam estigmatização social e incapacidades físicas permanentes classificadas como incapacidade grau 0, quando a força muscular e a sensibilidade desses segmentos estão preservadas; grau 1, quando há diminuição da força muscular e/ou diminuição de sensibilidade; e grau 2, quando há deformidade visível nas mãos e/ou pés e/ou olhos (3).

Apesar de causar grande impacto na saúde pública, ainda recebe poucos investimentos em novas terapias, sendo considerada uma doença tropical negligenciada (4). A Organização Mundial da Saúde (OMS) registrou, em 2016, 214.783 novos casos de hanseníase, distribuídos em 143 países, resultando em taxa de detecção de 0,29 para cada 100.000 habitantes, e 171. 948 casos em tratamento, caracterizando taxa de prevalência de 0,23 casos para cada 10.000 habitantes, como mostrado na tabela 1 (5).

Tabela 1: Registro de prevalência e novos casos de hanseníase, por região da OMS, 2016

WHO Region – Région OMS	Number of cases registered (prevalence/ 10 000 population), first quarter of 2017 – Nombre de cas enregistrés (prévalence/ 10 000 habitants), premier trimestre 2017	Number of new cases detected (new-case detection rate/100 000 population), 2016 – Nombre de nouveaux cas dépistés (taux de dépistage des nouveaux cas/100 000 habitants), 2016
African – Afrique	21 465 (0.3)	19 384 (2.0)
Americas – Amériques	26 365 (0.31)	27 356 (2.7)
Eastern Mediterranean – Méditerranée orientale	3102 (0.01)	2834 (0.4)
South-East Asia – Asie du Sud-Est	115 180 (0.6)	161 263 (8.2)
Western Pacific – Pacifique occidental	5820 (0.03)	3914 (0.2)
Europe	16	32
Global total – Total mondial	**171 948 (0.23)**	**214 783 (2.9)**

Como podemos perceber, apesar da grande redução do número de casos ao longo dos últimos 30 anos, principalmente pelo diagnóstico precoce e pelo tratamento dos acometidos com a poliquimioterapia (PQT), novos casos continuam acontecendo. Em abril de 2016, para melhorar o manejo da doença e reduzir sua incidência, a Organização Mundial da Saúde lançou uma estratégia global de 5 anos (2016-2020) baseada em três pilares: fortalecimento do controle, coordenação e parceria dos governos, combate à hanseníase e suas complicações, e combate à discriminação, promovendo a inclusão social (6).

O Brasil, onde a hanseníase é uma doença de notificação compulsória, é o segundo país do mundo em número absoluto de casos da doença, ficando atrás apenas da Índia, e apresentou, em 2016, 25.218 casos novos, o que resultou numa taxa de detecção de 12,2 para cada 100 mil habitantes; desses casos, 888 ocorreram no Piauí, com taxa de detecção de 27,64/100 mil habitantes, ou seja, bem maior que a taxa nacional (7). Um boletim epidemiológico publicado pelo Ministério da Saúde mostrou que, entre 2012 e 2016, a taxa de detecção foi maior entre os homens em relação às mulheres; os homens também representaram a maior parte dos casos multibacilares e com grau 2 de incapacidade física, ambos marcadores de diagnóstico tardio, como vemos na tabela 2. Uma hipótese para essa diferença seria o menor cuidado do homem com sua saúde (3).

Alguns pacientes infectados eliminam bacilos na secreção nasal ou gotículas respiratórias, os quais podem ser inalados por indivíduo com quem tenha contato próximo e duradouro, sendo essa a principal via de transmissão da doença (2). De acordo com a resposta imunológica do indivíduo, apresenta um espectro de manifestações clínicas, baciloscópicas e histopatológicas, por isso tem várias classificações, sendo a de Ridley e Jopling a mais utilizada na literatura (8). Segundo esses autores, existem cinco formas da doença, distribuídas de forma polar; em um pólo se encontram os pacientes com imunidade celular eficiente, os quais apresentam a forma tuberculóide (TT); no pólo oposto se encontram aqueles que não tem resposta imune celular efetiva contra o bacilo, pois desenvolvem resposta predominantemente humoral, forma virchowiana (VV); e, entre os dois pólos, se encontram pacientes com resposta imunológica intermediária, que apresentam formas conhecidas como *borderline* tuberculóide (BT), *borderline borderline* (BB) e *borderline* virchowiana (BV).

Clinicamente, na forma tuberculóide, ocorre placa eritematosa, com borda elevada bem delimitada e centro hipocrômico, com alteração de sensibilidade, além de acometimento de um tronco nervoso, com baixa carga bacilar; na forma virchowiana, ocorrem lesões múltiplas e infiltradas, além de vários troncos nervosos acometidos, com alta carga bacilar (9); a forma *borderline* tuberculóide é semelhante à tuberculóide, mas com lesões em maior número; a *borderline borderline* costuma ter lesões eritematosas com centro hipocrômico, bordas internas bem definidas e externas mal definidas, caracterizando a típica lesão foveolar, e a forma *borderline* virchowiana lembra a virchowiana polar, mas com lesões menos simétricas (2). Existe ainda a hanseníase forma indeterminada, a qual antecede as formas polares, caracterizada por mancha hipocrômica com alteração da sensibilidade térmica, e a forma neural pura, onde não existe

acometimento cutâneo, tornando o diagnóstico mais difícil. Importante destacar que a hanseníase é uma das principais causas de mononeuropatia múltipla e pode resultar em disautonomia, disfunção sensorial e motora (1).

Tabela 2: Taxa média de detecção de casos novos de hanseníase (por 100 mil habitantes) e taxa média de detecção geral de casos novos de hanseníase com grau 2 de incapacidade física (por 1milhão de habitantes), segundo sexo, região e UF, Brasil, 2012 a 2016

Região/Unidade da Federação	Taxa de detecção geral (/100 mil hab.)			Razão masculino/ feminino	Taxa de detecção com grau 2 de incapacidade (/1 milhão hab.)			Razão masculino/ feminino
	Total	Masculino	Feminino		Total	Masculino	Feminino	
Norte	**34,26**	**40,52**	**27,81**	**1,5**	**22,47**	**33,77**	**10,97**	**3,1**
Rondônia	38,16	43,06	33,05	1,3	26,54	33,36	19,47	1,7
Acre	18,23	23,97	12,37	1,9	8,17	14,17	2,12	6,7
Amazonas	14,83	17,83	11,77	1,5	14,26	23,69	4,71	5,0
Roraima	20,53	26,04	14,71	1,8	11,08	17,61	4,33	4,1
Pará	40,39	48,54	31,97	1,5	24,57	37,20	11,71	3,2
Amapá	15,95	18,9	12,96	1,5	14,03	22,30	5,73	3,9
Tocantins	69,13	77,01	61	1,3	42,75	61,98	22,92	2,7
Nordeste	**23,42**	**25,53**	**21,39**	**1,2**	**14,40**	**20,81**	**8,28**	**2,5**
Maranhão	53,91	61,29	46,67	1,3	34,82	50,98	18,92	2,7
Piauí	33,04	37,01	29,24	1,3	16,52	24,27	9,06	2,7
Ceará	22,24	25,78	18,84	1,4	15,15	22,89	7,80	2,9
Rio Grande do Norte	7,89	7,8	7,97	1,0	4,89	6,59	3,27	2,0
Paraíba	14,66	16,24	13,17	1,2	10,17	14,83	5,79	2,6
Pernambuco	25,9	26,35	25,47	1,0	11,56	16,16	7,29	2,2
Alagoas	10,79	10,82	10,77	1,0	9,10	12,26	6,13	2,0
Sergipe	17,59	18,47	16,75	1,1	14,59	19,89	9,58	2,1
Bahia	16,18	16,86	15,51	1,1	10,03	14,03	6,18	2,3
Sudeste	**5,31**	**6,05**	**4,59**	**1,3**	**5,65**	**8,06**	**3,36**	**2,4**
Minas Gerais	5,99	6,98	5,02	1,4	7,12	9,95	4,38	2,3
Espírito Santo	16,56	18,33	14,79	1,2	11,96	18,73	5,40	3,5
Rio de Janeiro	7,18	7,98	6,44	1,2	7,39	10,70	4,38	2,4
São Paulo	3,3	3,81	2,8	1,4	3,73	5,24	2,31	2,3
Sul	**3,75**	**4,42**	**3,1**	**1,4**	**3,90**	**5,47**	**2,39**	**2,3**
Paraná	7,13	8,44	5,85	1,4	6,37	9,08	3,75	2,4
Santa Catarina	2,49	2,95	2,02	1,5	3,35	4,86	1,87	2,6
Rio Grande do Sul	1,17	1,31	1,04	1,3	1,80	2,25	1,37	1,6
Centro-Oeste	**37,27**	**41,29**	**33,28**	**1,2**	**22,84**	**30,75**	**15,04**	**2,0**
Mato Grosso do Sul	28,74	30,19	27,27	1,1	24,27	31,41	17,18	1,83
Mato Grosso	88,9	93,2	84,38	1,1	44,55	56,07	32,54	1,72
Goiás	28,24	33,14	23,33	1,4	18,26	26,70	9,94	2,69
Distrito Federal	7,4	8,39	6,5	1,3	6,57	8,05	5,21	1,55

O diagnóstico da hanseníase é eminentemente clínico, mas a baciloscopia da linfa (raspado dérmico) e a histopatologia da lesão são importantes para classificação em uma das formas do espectro. A baciloscopia da linfa é utilizada para detectar bacilos álcool-ácidos resistentes (BAAR) em esfregaços cutâneos coletados a partir de locais padrão (lesões cutâneas, lóbulos das orelhas, cotovelos). É realizada usando a coloração de Ziehl Neelsen, que tinge os bacilos de vermelho e torna possível avaliar seu índice morfológico

(IM) e índice baciloscópico (IB). O IM representa se os bacilos estão íntegros ou fragmentados e o IB representa a carga bacilar quantitativa (número de bacilos), sendo expresso de acordo com uma escala logarítmica variando de 0 a 6+ (10). A baciloscopia é positiva nos pacientes multibacilares.

O exame histopatológico é realizado a partir de uma biópsia de pele, sendo a lâmina submetida a uma técnica de visualização de BAAR, como a de Fite-Faraco. No pólo tuberculóide, geralmente são observados granulomas de células epitelióides, células gigantes de Langerhans e coroa linfocitária, com envolvimento de nervos, mas não são vistos bacilos; casos que tendem para o pólo virchowiano mostram um infiltrado inflamatório com células de Virchow (macrófagos espumosos) repletas de bacilos e perda de estruturas anexiais (11).

Como esses exames não estão disponíveis em todas as unidades de saúde, a OMS, em 1988, propôs uma classificação mais simples, baseada em achados clínicos, segundo a qual os pacientes que apresentam até cinco lesões de pele e/ou um só tronco neural acometido tem a forma paucibacilar (PB) e os pacientes que tem mais de cinco lesões de pele e/ou mais de um tronco neural acometido são multibacilares (MB) (12). No entanto, se a baciloscopia ou exame histopatológico mostram bacilos, o paciente é classificado como multibacilar, independentemente do número de lesões cutâneas ou nervos afetados.

Os critérios diagnósticos atuais são os seguintes: lesão(ões) e/ou área(s) da pele com alteração da sensibilidade térmica e/ ou dolorosa e/ou tátil; ou espessamento de nervo periférico, associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas; ou presença de bacilos *M. leprae*, confirmada na baciloscopia do raspado dérmico ou na biopsia de pele (13).

O tratamento é realizado com uma combinação de antibióticos, sendo chamado por isso de poliquimioterapia (PQT). Os pacientes paucibacilares recebem dapsona e rifampicina por 6 meses e os multibacilares recebem dapsona, rifampicina e clofazimina por 12 meses, como vemos nos quadros 1 e 2 (13).

Quadro 1: esquema terapêutico PAUCIBACILAR - 6 cartelas

Adulto	Rifampicina (RFM): dose mensal de 600 mg (2 cápsulas de 300 mg) com administração supervisionada.
	Dapsona (DDS): dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada.
Criança	Rifampicina (RFM): dose mensal de 450 mg (1 cápsula de 150 mg e 1 cápsula de 300 mg) com administração supervisionada.
	Dapsona (DDS): dose mensal de 50 mg supervisionada e dose diária de 50 mg autoadministrada.

Fonte: Coordenação-Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação – CGHDE/DEVIT/SVS/MS.

Quadro 2: esquema terapêutico MULTIBACILAR - 12 cartelas

Adulto	Rifampicina (RFM): dose mensal de 600 mg (2 cápsulas de 300 mg) com administração supervisionada.
	Dapsona (DDS): dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada.
	Clofazimina (CFZ): dose mensal de 300 mg (3 cápsulas de 100 mg) com administração supervisionada e 1 dose diária de 50 mg autoadministrada.
Criança	Rifampicina (RFM): dose mensal de 450 mg (1 cápsula de 150 mg e 1 cápsula de 300 mg) com administração supervisionada.
	Dapsona (DDS): dose mensal de 50 mg supervisionada e dose diária de 50 mg autoadministrada.
	Clofazimina (CFZ): dose mensal de 150 mg (3 cápsulas de 50 mg) com administração supervisionada e uma dose de 50 mg autoadministrada em dias alternados.

Fonte: Coordenação-Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação – CGHDE/DEVIT/SVS/MS.

A OMS tem estimulado nos últimos anos a realização de pesquisas sobre um esquema de tratamento uniforme (Multidrug-therapy-uniform ou MDT-U), que tornaria a classificação desnecessária ao tratamento. Nesse intuito, foi realizado um estudo no Brasil, de 2007-2015, randomizado, controlado, do qual participaram 613 pacientes multibacilares recém-diagnosticados. Um grupo foi tratado com poliquimioterapia regular (R-MDT) e o outro com poliquimioterapia uniforme (U- MDT), que consiste em dapsona, rifampicina e clofazimina por 6 meses. Não houve diferença estatisticamente significante em relação a reações hansênicas ou incapacidades entre os pacientes nos grupos U-MDT e R-MDT, bem como não houve diferença significativa na regressão do índice baciloscópico (IB). Esses resultados, somados aos de outros três estudos realizados

na China, Índia e Bangladesh, favorecem a hipótese de que poliquimioterapia uniforme é uma opção viável a ser adotada em países endêmicos no tratamento da hanseníase (14).

Na evolução da doença existem ainda as reações hansênicas, quadros agudos, imunologicamente mediados, causados por estímulo de antígenos bacterianos. Podem ocorrer antes, durante ou após o tratamento e causar dano funcional neural, piorando, assim, as incapacidades. Existem dois tipos principais: reação do tipo 1 ou reação reversa (RR) e reação tipo 2, também chamada de eritema nodoso hansênico (ENH). A tipo 1 é uma reação de hipersensibilidade celular tardia e ocorre com maior frequência nas formas *borderline*. Clinicamente, se manifesta por lesões muito eritematosas e edemaciadas, frequentemente acompanhada por neurite (15).

A reação tipo 2 ocorre principalmente na forma virchowiana e clinicamente se manifesta com nódulos eritematosos dolorosos acompanhados frequentemente por sintomas sistêmicos (16). Vários estudos já foram realizados para descrever a epidemiologia desses quadros. Um deles, realizado em Delhi, com 531 pacientes, encontrou 43 pacientes (8,09%) com reação tipo 1 e 25 (4,7%) com reação tipo 2; a reação reversa ocorreu principalmente em pacientes *borderline borderline* e em apenas 39,8% dos casos as reações ocorreram após término do tratamento (17). Em uma pesquisa realizada na Colômbia, 54% das reações reversas ocorreram no sexo feminino, antecederam o tratamento em 56% dos casos, 54% cursaram com neurite e o eritema foi a manifestação mais frequente, acometendo 89% dos pacientes; já a reação tipo 2 ocorreu mais nos homens (79%), 29% antecederam o tratamento; 44% tiveram neurite e o eritema nodoso foi a manifestação mais frequente, encontrado em 97% dos pacientes (18). Em Bangladesh, estudo com 670 pacientes com hanseníase encontrou reação hansênica em 300, sendo reversa (RR) em 166 (55,33%) pacientes, eritema nodoso hansênico (ENH) em 49 (16,57%) e neurite em 85 (28,33%); a forma *borderline* tuberculóide (BT) foi a mais comum no grupo RR, com 106 pacientes (35.33%) enquanto a virchowiana (VV) foi a mais comum no grupo ENH, com 37 pacientes (12,33%) (19).

1.1.2. Eritema nodoso hansênico (ENH)

O eritema nodoso hansênico, como visto acima, é um tipo de reação hansênica que acomete pacientes que apresentam as formas multibacilares da doença. Muitos estudos clinico-epidemiológicos já foram realizados em todo o mundo, pois os dados podem identificar quais fatores estão associados a maior risco de desenvolvê-lo. Um deles foi retrospectivo, realizado no Nepal, com 694 pacientes *borderline* virchowianos (BV) e virchowianos (VV), tratados entre 1989 e 1997, e encontrou uma prevalência geral de

ENH de 19%; 45% desses pacientes apresentaram mais de um episódio. Foram encontrados três fatores de risco principais: forma virchowiana, infiltração da pele e índice baciloscópico (IB) acima de 4+. Idade superior a 40 anos foi fator de proteção (20).

Outro estudo, a coorte do estudo AMFES, realizado na Etiópia, incluiu 300 novos casos multibacilares que foram seguidos por até 10 anos desde o início do tratamento; 16 pacientes (5.3%) apresentaram reação tipo 2, com incidência máxima no segundo e terceiro anos após o início do tratamento; a forma virchowiana e o alto índice baciloscópico aumentaram o risco de desenvolver a reação; na análise univariada, a classificação VV foi associada a risco relativo de 3,6 (IC 95% 1,3-10) e um IB de 6 apresentou um risco relativo de 8,6 (IC 95%: 2,3-32) para o desenvolvimento de ENH (21).

Corroborando com esses resultados, uma análise retrospectiva, realizada na Índia, avaliou 2600 pacientes e encontrou que o eritema nodoso hansênico (ENH) ocorreu principalmente durante o segundo ou terceiro ano após o início do tratamento e reconheceu a forma virchowiana (VV), o sexo feminino e o alto índice baciloscópico (> / = 3) como fatores de risco para desenvolvimento dessa reação (22). Outro estudo indiano realizado com 481 pacientes *borderline* virchowianos (BV) e virchowianos (VV) registrou prevalência geral de ENH de 24,1%, dos quais 89 (76,7%) eram pacientes VV e 27 (23.33%) eram pacientes com a forma BV. A prevalência de ENH entre os pacientes com a forma virchowiana foi 49.4% (89 de 180) e entre os pacientes com a forma *borderline* virchowiana apenas 9,0%. Análise de regressão logística identificou a forma virchowiana (OR 8.4, IC 95% 4.6-15.4, P <0.001) e a *borderline* virchowiana com índice baciloscópico 4+ (OR 5.2, IC 95% 2.1-12.9, P<0.001) como principais fatores de risco. 74,2% dos pacientes com ENH eram do sexo masculino, média de idade de 34,7 anos e tiveram vários episódios de ENH (em média 3.1) durante um período de 18,5 meses. Foram identificados três tipos de ENH: ENH agudo único, definido como um único episódio com duração inferior a 24 semanas; ENH agudo recorrente, se há um segundo episódio de ENH 28 dias ou mais depois de parar o tratamento para ENH; e crônico, se a reação ocorrer durante 24 semanas ou mais exigindo tratamento contínuo ou se qualquer período livre de tratamento for inferior a 28 dias. O ENH único agudo foi raro, representando apenas 8% dos casos; o ENH crônico respondeu por 62,5% da coorte e foi mais grave (23).

Uma revisão de literatura analisou 65 estudos e encontrou, em estudos de campo, uma prevalência de eritema nodoso hansênico de 653/54.737 (1,2%) de todos os casos de

hanseníase, 194/4.279 (4,5%) de casos MB e 86/560 (15,4%) dos casos virchowianos. Já nos estudos realizados em hospitais, a prevalência de ENH entre os multibacilares foi de 2.393/17.513 (13,7%). Não foram encontradas diferenças entre os sexos. Episódios múltiplos de eritema nodoso hansênico ocorreram em 39 a 77% dos pacientes, com uma média de 2,6. Alguns estudos encontram um pico na incidência de ENH no primeiro ano de tratamento, outros durante o segundo e terceiro ano após o início da PQT. O principal fator de risco foi um alto Índice Baciloscópico (24).

Um estudo transversal, realizado pelos membros do *Erythema Nodosum Leprosum International STudy* (ENLIST) *Group*, de 292 pacientes com ENH atendidos em sete centros de referência em hanseníase, localizados no Brasil, Etiópia, Índia, Nepal, Filipinas e Reino Unido, mostrou que 76% dos pacientes tinham hanseníase virchowiana e 22,3% tinham hanseníase *borderline* virchowiana, com uma proporção homem: mulher de 2,8:1 (25).

Como vemos, a prevalência varia muito na literatura. Dentre os fatores de risco principais temos o alto índice baciloscópico e a forma virchowiana. A maior parte dos estudos mostra maior prevalência no sexo masculino.

No Brasil também já foram realizados estudos similares. Um deles analisou 162 pacientes multibacilares, isto é, formas *borderline borderline*, *borderline* virchowiana e virchowiana, e mostrou que 55% deles desenvolveram eritema nodoso hansênico, sendo que, entre os pacientes virchowianos que desenvolveram reações (34 pacientes), 91% apresentaram ENH. Da mesma forma, ENH foi muito frequente entre aqueles com lesões disseminadas. Nem o grau de incapacidade nem o Índice Baciloscópico demonstraram estar associados à reação reversa nem ao eritema nodoso hansênico (26). Uma série de 58 casos de eritema nodoso hansênico, realizada em Goiás, encontrou que 51 deles (87,9%) apresentavam a forma virchowiana (27). Outro estudo, realizado em São Paulo, numa amostra de 100 pacientes com ENH, encontrou 78 pacientes do sexo masculino e 22 do sexo feminino, mas essa diferença não foi estatisticamente significante ($p > 0.05$); 90 pacientes apresentavam a forma virchowiana e 10 a forma *borderline* virchowiana, com significância estatística ($p < 0.01$) (28).

De acordo com Walker et al. (25), o eritema nodoso hansênico é crônico em 33,2% dos casos e recorrente em 32,5%; indivíduos com ENH crônico são mais propensos a apresentar doença grave do que aqueles com ENH agudo [OR: 2,75; IC 95%: 1,54-4,91] ou ENH recorrente [OR: 4,29; IC 95%: 2,39-7,91]. A reação hansênica tipo 2, portanto,

acarreta prejuízos físicos e psicológicos aos pacientes acometidos, a sua maioria jovens, no auge de sua vida produtiva.

Um estudo caso-controle, realizado em uma zona rural da Índia, avaliou os custos domésticos diretos e indiretos relacionados ao eritema nodoso hansênico em 53 pacientes (casos) e comparou com grupo controle composto de 38 pacientes com hanseníase *borderline* virchowiana ou virchowiana sem ENH. O custo direto total mensal, como porcentagem da renda familiar, foi 3,2% maior nos casos que nos controles (teste de Mann-Whitney, IC 95%: 1,2-5,8, W = 2814,5, p = 0,0025). Em média, o custo total da casa por mês, como porcentagem da renda familiar, foi 20,8% maior nos casos comparados aos controles (teste de Mann-Whitney teste; IC 95% 12,6-29,4, W = 3143, p <0,0001). A proporção de famílias com custos domésticos totais superiores a 40% da renda familiar mensal foi de 37,7% (n = 20) para os casos e de 2,6% (n = 1) para os controles. Esses resultados sugerem que o ENH interrompe o funcionamento normal e a produtividade das famílias, gerando impacto econômico, como já mostrado em avaliações de outras doenças, como a malária e a leishmaniose visceral (29).

Com relação aos fatores desencadeantes de surtos de eritema nodoso hansênico, gravidez e malária foram apontados por 2 de 23 pacientes de um estudo realizado em Delhi, levantando a suspeita de que alterações hormonais e infecções possam aumentar o risco de ENH grave e recorrente (17). Adicionalmente, um estudo indiano que comparou o perfil dos pacientes com hanseníase no ano de 1995 com o ano de 2000, encontrou que o início das reações (tipo 1 e tipo 2) no sexo feminino foi associado ao início da menarca em 3% dos casos, com gravidez/aleitamento em 62% dos casos e com a menopausa em 21% dos casos em 2000 (30). Essa influência ainda carece de estudos com maior número de pacientes.

Por anos o eritema nodoso hansênico foi considerado uma reação de hipersensibilidade do tipo III de Gel e Coombs, isto é, causada pelo depósito de complemento e imunocomplexos nas áreas de infiltrado polimorfonuclear na derme dos pacientes, mas, em 2008, Kahawita e Lockwood publicaram uma revisão bibliográfica que indicou que a imunidade celular TH1 também participa da patogênese do eritema nodoso hansênico, o qual apresenta painel de citocinas com altos valores de IFN-γ, TNF-α, IL-12 e GM-CSF, além de IL-4 ausente ou em baixa quantidade (31). Posteriormente, foi demonstrado o papel da IL-1β juntamente com o IFN-γ no aumento da expressão de E-selectina nos neutrófilos, o que causa sua adesão ao endotélio nas lesões do ENH, bem como o envolvimento dos linfócitos T helper 17 (TH17) na patogênese do eritema nodoso

hansênico (32). Sendo assim, concluímos que essa reação é causada por uma combinação de resposta imune celular e humoral.

Clinicamente, a reação hansênica do tipo 2 se manifesta principalmente por nódulos cutâneos eritematosos, dolorosos, mais palpáveis que visíveis (figura1).

Figura 1: eritema nodoso hansênico - nódulos eritematosos no membro superior

Podem ocorrer ainda lesões ulceradas, pustulosas, bolhosas, necróticas e eritema multiforme-*like* (33). Apesar de raro, já foram encontrados nódulos até na glande e no prepúcio (34). Frequentemente há envolvimento extra cutâneo, cursando com febre, mal-estar, anorexia, perda de peso, neurite, edema, dactilite, artrite, hepatite, orquite, nefrite, linfadenite, rinite e inflamação ocular (25).

Em 2008, Rathinam et al. relataram o caso de um paciente com eritema nodoso grave, que apresentou uveíte e evoluiu com perfuração do globo ocular, sendo submetido a enucleação (35). Com relação à frequência dos sinais e sintomas, no estudo clinico do ENLIST Group, a dor foi o sintoma mais comum, relatada por 279 dos 292 pacientes (96,5%). Sessenta e oito indivíduos (23.3%) se queixaram de depressão. A morfologia das lesões cutâneas mostrou que 90,8% dos indivíduos apresentavam pápulas ou nódulos. Aqueles que apresentavam mais de 20 lesões cutâneas eram mais propensos a ter ENH moderado ou grave ($p < 0,001$). Dentre as manifestações extra cutâneas, edema periférico esteve presente em 153 (52,4%) indivíduos, artrite de grandes articulações em 70 (24%), linfadenite em 43 (14,7%) e orquite em 29 dos 215 (13,5%) homens (25).

Em outro estudo, realizado na Colômbia, 97% dos casos (59/61) apresentaram nódulos cutâneos, apenas um apresentou adenopatias e ulceração das lesões. Edema periférico ocorreu em 9 indivíduos (15%), artrite em 5 (8%) e orquite em 11 (22%) dos 48 homens (18).

Negera et al (36) avaliaram 46 pacientes virchowianos com ENH e também encontraram que a dor foi o principal sintoma relatado, presente em 98% dos pacientes. Dezesseis pacientes (34.8%) relataram depressão. Nódulos cutâneos também foram a principal manifestação cutânea, registrados em 95,7% dos casos; edema periférico em 60%, artrite de pequenas articulações em 28,3%, artrite de grandes articulações em 15,2%, nova disfunção neurológica em 13% e orquite em 20% dos homens. ENH crônico ocorreu em 40% dos casos.

Podemos perceber, portanto, como o eritema nodoso hansênico impacta negativamente na qualidade de vida do paciente, principalmente por causar dor em quase todos os casos.

Achados laboratoriais incluem leucocitose com neutrofilia, aumento de velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa, indicando intensa atividade inflamatória. Podem ocorrer também elevação discreta das transaminases e da bilirrubina, bem como hematúria e proteinúria (37).

Histologicamente, nas lesões agudas, ocorre intenso infiltrado perivascular neutrofílico na derme e subcutâneo, algumas vezes formando micro abscessos, com ou sem alterações típicas de vasculite, como necrose fibrinóide da parede dos vasos, edema e formação de trombos intravasculares. À medida que a lesão vai se tornando crônica, diminui o número de neutrófilos e aumenta o de linfócitos, plasmócitos e histiócitos (38).

O eritema nodoso hansênico pode ser classificado em leve, moderado ou grave, em geral de forma subjetiva, utilizando parâmetros como o número de nódulos cutâneos, estado geral, sinais e sintomas sistêmicos. Uma das classificações mais utilizadas no Brasil foi sugerida por Penna et al em 2002 (37). Segundo essa, o quadro seria leve se caracterizado por menos de 10 nódulos, pouco dolorosos, por segmento corporal acometido, com sinais e sintomas sistêmicos leves ou ausentes; moderado se 10 a 20 nódulos, dolorosos à palpação, por segmento acometido, com pelo menos dois segmentos afetados, febre moderada (T< 38,4ºC), com discreta sintomatologia sistêmica, podendo haver linfonodomegalia; e grave se apresentasse mais de 20 nódulos, dolorosos espontaneamente, podendo haver úlceras, por segmento corporal afetado, grande área do tegumento acometida, febre alta (T >38,5ºC) e sintomatologia sistêmica expressiva. A classificação implica diretamente no tratamento a ser estabelecido. Dependendo da gravidade, pode ser necessária internação hospitalar e existe inclusive risco de morte, tanto pela própria reação quanto por complicações relacionadas ao tratamento.

A droga de escolha é a talidomida, em doses de 100 a 400 mg/dia, dependendo da gravidade do caso. Nessas doses, não há toxicidade relevante e os principais efeitos adversos são sonolência, tontura, cefaléia, boca seca e constipação intestinal (39). Um experimento demonstrou que a talidomida foi capaz de inibir a produção de TNF-α por monócitos sanguíneos, sem alterar a produção de IL-6, GM-CSF e IL-1β (40). Em outro estudo, que avaliou 20 pacientes com eritema nodoso hansênico durante terapia com talidomida, se observou melhora das lesões cutâneas da maioria dos participantes 7 dias após início do tratamento. Essa resposta foi associada a um importante aumento na expressão de IL-2 e IFN-γ pelas células T CD4+ e CD8+, que foi observado no dia 7º dia do tratamento; no entanto, no 21º dia, os valores retornaram aos níveis de pré-tratamento. Ao contrário do estudo anterior, não houve variação significativa dos valores de TNF-α. Níveis plasmáticos da IL-12 aumentaram de forma constante durante o tratamento. Por isso, o efeito terapêutico da talidomida no ENH parece ser causado por uma estimulação transitória do sistema imune e por ação anti-inflamatória (41). Mahajan et al. (42) publicaram um caso de ENH necrótico grave após suspensão abrupta da talidomida, concluindo que a droga tem efeito supressivo sobre o sistema imune e que sua descontinuação sem desmame poderia provocar um rebote semelhante ao que ocorre na síndrome de reconstituição imune do HIV. A talidomida não é usada em vários países devido a sua teratogenicidade, além de efeitos colaterais mais preocupantes que os citados anteriormente, como neurotoxicidade e tromboembolismo.

Os corticoides sistêmicos também são muito utilizados, principalmente nas mulheres em idade fértil, geralmente em doses altas, cerca de 40 – 60 mg/dia de prednisona, e por tempo prolongado, o que acarreta muitas complicações haja vista a gama de efeitos colaterais advindos de seu uso crônico. Um estudo hospitalar realizado na Etiópia, em 2014, para investigar a mortalidade relacionada às reações hansênicas, avaliou 99 pacientes com ENH e 145 com reação reversa; registrou óbito em 8 pacientes com eritema nodoso e 2 com reação reversa, diferença estatisticamente significante ($p = 0.0168$, teste exato de Fischer); das oito mortes do grupo ENH, quatro foram comprovadamente e as outras quatro possivelmente relacionadas ao uso de corticosteroides (43).

Alguns estudos de coorte compararam a talidomida a outros possíveis tratamentos. Um estudo de coorte realizado com 60 pacientes comparou a eficácia da talidomida com a da prednisolona no tratamento de eritema nodoso hansênico moderado a grave e mostrou que os pacientes tomando talidomida tiveram menos recaídas e um período mais

longo de remissão (44). Em 2016, Lambert et al. publicaram um ensaio clínico controlado, randomizado, duplo-cego, realizado na Etiópia, com 33 pacientes, com o objetivo de comparar a eficácia e segurança da ciclosporina, um imunossupressor, com a prednisolona no tratamento do eritema nodos hansênico; o grupo 1 recebeu ciclosporina associada a prednisolona e o grupo 2 recebeu apenas prednisolona; o grupo 1 mostrou resultados promissores no controle do ENH agudo, mas não teve efeito significativo no controle do ENH crônico (45). Clofazimina, uma das drogas da poliquimioterapia (PQT) pode ser usada, em dose de até 300 mg/dia, para o tratamento de ENH leve a moderado, mas tem início de ação lento e pode causar hiperpigmentação e enteropatia por depósitos de cristais (15). Pentoxifilina também pode ser utilizada, embora, num estudo clínico randomizado, duplo-cego, realizado com 44 pacientes comparando seu efeito ao da Talidomida, tenha mostrado eficácia inferior (46). Recentemente, foi publicado caso ocorrido no Brasil de utilização de etanercept, um imunobiológico anti-TNFα, para tratar ENH refratário a talidomida e prednisona, no entanto, a resposta foi parcial, pois não se conseguiu desmamar completamente a prednisona (47).

Desse modo, concluímos que o eritema nodoso hansênico é importante causa de morbidade e mortalidade nos pacientes com hanseníase, logo, o conhecimento de seu perfil epidemiológico e clínico, incluindo classificação adequada e objetiva de sua gravidade, podem impactar positivamente na terapêutica dos pacientes. Além disso, conhecendo essas informações, poderão ser implementadas ações de prevenção e promoção de saúde direcionadas aos grupos de risco.

1.2. Escala de severidade ENLIST

O desenvolvimento de uma escala que avaliasse a severidade do Eritema Nodoso Hansênico é alvo de estudos há anos, tendo em vista sua importância para realização de ensaios clínicos, isto é, com uma escala validada, os pacientes com quadro semelhante podem ser alocados no mesmo grupo, facilitando a comparação de resultados. Uma medida da severidade do ENH também pode ser utilizada nos protocolos de tratamento, para indicar a necessidade de determinada terapia e como ferramenta de prognóstico. Como vimos nos estudos acima descritos, muitos avaliaram a gravidade, porém utilizando classificações subjetivas.

O Grupo Internacional de Estudo do Eritema Nodoso Hansênico (Erythema Nodosum Leprosum International Study – ENLIST Group) é composto por médicos e cientistas estudiosos da Hanseníase em Centros de Referência ao redor do mundo

(Bangladesh, Brasil, Etiópia, Índia, Indonésia, Nepal, Filipinas e Reino Unido). Foi fundado em uma reunião em Cebu, em 2012, com os objetivos de melhorar a compreensão dos mecanismos que levam ao Eritema Nodoso Hansênico, reunir evidências para guiar o manejo clínico e facilitar o acesso a tratamentos eficazes. O primeiro projeto do grupo foi a coleta sistemática de dados sobre as características clínicas do ENH, publicado em 2015 por WALKER et al (25), cujos principais achados já foram descritos na seção anterior.

Com o objetivo de criar uma escala de gravidade adequada, o ENLIST Group se reuniu, em abril de 2015, na Índia (48). Participaram do encontro 16 pesquisadores de oito países diferentes. Nas quatro semanas antes da reunião, três escalas de severidade do eritema nodoso hansênico, "Reaction Severity Assessment" (49), "escala de Ramu modificada" (44) e uma escala publicada por Haslett et al. em 2005 (41), não validadas, foram aplicadas aos pacientes em centros de referência de hanseníase em cinco países endêmicos da doença (Brasil, Etiópia, Índia, Nepal e Filipinas). As escalas foram escolhidas porque resultaram em uma medida quantitativa e tinham recebido destaque em publicações científicas nos últimos dez anos.

Cada paciente a quem as escalas foram aplicadas foi categorizado em ENH leve, moderado ou grave por outro assessor, um médico experiente, que os examinou. Não foi foi realizada nenhuma tentativa de padronização das avaliações de severidade entre os avaliadores. A natureza do ENH foi definida como aguda para um único episódio de duração inferior a 24 semanas; recorrente, se um paciente sofreu um segundo ou subsequente episódio de ENH ocorrendo 28 dias ou mais após a interrupção do tratamento para ENH e crônica, se a duração foi maior que 24 semanas. O avaliador que determinou a gravidade da ENH não tinha conhecimento das notas que tinham sido obtidas através da aplicação das escalas.

Na reunião, foram discutidos validade, conteúdo e facilidade de aplicação de cada escala. Quarenta e três pacientes foram examinados nessa fase do estudo. A partir daí, foi criada uma escala de gravidade do eritema nodoso hansênico, contendo 16 itens no total (figura 2), incluindo avaliação de dor por escala visual analógica (50) e avaliação de bem-estar, também por escala visual analógica.

Figura 2: versão preliminar da escala de gravidade ENLIST ENL

ITEM		pontos				
		0	1	2	3	**pontos**
1	**Escala visual analógica de dor (mm)**	0	1-39	40-69	70-100	
2	**Escala visual analógica de bem estar (mm)**	0	1-39	40-69	70-100	
3	**Febre**	ausente (37.5 ou menos)	Sem febre agora, mas história de febre nos últimos 7 dias	37.6-38.5	Acima de 38.6	
4	**Número de lesões de ENH**	ausente	1-10	11-20	Mais de 21	
5	**Inflamação das lesões cutâneas**	ausente	Eritematosas	dolorosas	complexas	
6	**Extensão das lesões cutâneas**	0	1-2 regiões	3-4 regiões	5-7 regiões	
7	**Edema periférico**	ausente	1 local entre mãos pés ou face	2 locais	Edema nos 3 locais	
8	**Dor óssea**	ausente	Presente, mas não limita atividades	Atrapalha o sono ou as atividades	Incapacitante	
9	**Artrite e/ ou dactilite Joints**	ausente	Presente, mas não limita atividades	Atrapalha o sono ou as atividades	Incapacitante	
10	**Inflamação ocular**	ausente	Eritema **ou** dor	Eritema **e** dor	Visão embaçada ou reduzida	
11	**Orquite**	ausente	sensibilidade	Dor ao caminhar ou se movimentar	Dor em repouso	
12	**Linfadenopatia**	ausente	aumentados	Dor ou sensibilidade	Dor ou sensibilidade em dois ou mais grupos	
13	**Neurite**	ausente	Ausente se distração	Presente mesmo com a distração	Retira membro ao exame	
14	**Número de nervos com nova perda de função sensitiva**	nenhum	1	2	3 ou mais	
15	**Número de nervos com nova perda de função motora**	Nenhum	1	2	3 ou mais	
16	**Proteinúria no sumário de urina**	ausente	Traços	1 ou 2 +	3+	
	TOTAL					

A versão preliminar da Escala de Gravidade do ENH foi então utilizada na clínica do Projeto de Hanseníase de Bombaim entre 18 de abril e 2 de julho de 2015, com o objetivo de assegurar que a escala poderia ser aplicada facilmente e esclarecer dúvidas antes de uma validação formal. Foram desenvolvidas pelo grupo notas explicativas para facilitar a aplicação da escala.

Para validar a escala, 447 pacientes foram avaliados em 7 centros especializados em hanseníase, localizados em Bangladesh, Índia, Brasil, Filipinas, Etiópia e Nepal. Cada paciente era visto por um profissional de saúde treinado em usar a escala e por um hansenólogo, que, além de usar a escala, também classificava o eritema nodoso hansênico em inativo, leve, moderado ou grave de acordo com sua experiência profissional. Numa segunda visita, a escala era novamente aplicada e tanto o médico quanto o paciente classificavam subjetivamente a reação nas categorias "muito melhor", "um pouco melhor", "um pouco pior", "muito pior" ou "inalterada". Foi calculado o Cronbach alfa de cada item e da escala como um todo para avaliar sua consistência interna, que foi considerada boa, mas ficou ainda melhor com a exclusão de seis itens, o que originou então a versão final da escala (figura 3).

Figura 3: versão definitiva da escala de gravidade ENLIST ENL

ITEM		**pontos**				
		0	1	2	3	**pontos**
1	**Escala visual analógica de dor (mm)**	0	1-39	40-69	70-100	
2	**Febre**	ausente (37.5 ou menos)	Sem febre agora, mas história de febre nos últimos 7 dias	37.6-38.5	Acima de 38.6	
3	**Número de lesões de ENH**	ausente	1-10	11-20	Mais de 21	
4	**Inflamação das lesões cutâneas**	ausente	Eritematosas	dolorosas	complexas	
5	**Extensão das lesões cutâneas**	0	1-2 regiões	3-4 regiões	5-7 regiões	
6	**Edema periférico**	ausente	1 local entre mãos, pés ou face	2 locais	Edema nos 3 locais	
7	**Dor óssea**	ausente	Presente, mas não limita atividades	Atrapalha o sono ou as atividades	Incapacitante	
8	**Artrite e/ ou dactilite**	ausente	Presente, mas não limita atividades	Atrapalha o sono ou as atividades	Incapacitante	

9	**Linfadenopatia**	ausente	aumentados	Dor ou sensibilidade	Dor ou sensibilidade em dois ou mais grupos	
10	**Neurite**	ausente	Ausente se distração	Presente mesmo com a distração	Retira membro ao exame	
	TOTAL					

O *cut off* entre ENH leve e moderado/grave foi 9, isto é, indivíduos que somam até 8 pontos tem ENH leve. A diferença mínima significativa para reavaliação foi de 5 pontos. A escala não foi capaz de diferenciar os quadros moderados dos graves (51).

A escala ENLIST ENL é a primeira escala validada para classificação da severidade e evolução do eritema nodoso hansênico e vai melhorar a capacidade de avaliar e comparar desfechos dessa reação.

Com esse estudo desejamos identificar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes atendidos, bem como investigar a existência de correlações entre essas características e a gravidade dos casos.

1.3. Justificativa

As reações hansênicas podem causar manifestações clínicas que persistem por anos, tendo por isso impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e no sistema de saúde. Como não são de notificação compulsória no Brasil, muitas informações acerca de sua epidemiologia e manifestações clínicas são pouco conhecidas, daí a necessidade de estudos que revelem esses dados.

O Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí é um centro de referência em hanseníase no estado e, no ambulatório de Dermatologia dessa instituição, são atendidos muitos pacientes com a doença e suas reações. A reação tipo 2 ou Eritema Nodoso Hansênico foi escolhida para ser estudada por ser a principal causa de mortalidade por hanseníase e pela recente validação da primeira escala de gravidade.

Traçar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes atendidos por eritema nodoso hansênico em um hospital referência do estado do Piauí, conhecer a gravidade dos surtos de eritema nodoso, identificando quais os principais sinais e sintomas que o acompanham, além de identificar fatores associados à gravidade possibilitará aprimoramento do manejo da doença, desenvolvimento de ações preventivas com ênfase nos grupos mais susceptíveis, e realização de ensaios clínicos para avaliação de novas terapias. Além disso, esse será o primeiro estudo nacional a aplicar a escala de gravidade elaborada pelo ENLIST Group após sua validação.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

• Caracterizar os pacientes com eritema nodoso hansênico quanto aos aspectos sociodemográficos, clínicos e epidemiológicos.

2.2. Objetivos Específicos

- Avaliar a severidade dos casos de eritema nodoso hansênico em atividade utilizando a escala validada ENLIST ENL.
- Determinar a frequência dos sinais e sintomas durante os surtos de eritema nodoso hansênico;
- Verificar associações entre a gravidade dos casos e as características sociodemográficas, clínicas e epidemiológicas dos pacientes;
- Descrever os tratamentos realizados.

3. METODOLOGIA

3.1. Tipo de estudo

Observacional transversal descritivo do tipo série de casos.

3.2. Local

Realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI), centro terciário de referência em hanseníase no estado, hospital escola dos cursos de Ciências da Saúde da Universidade e das residências multiprofissionais, incluindo a única Residência Médica em Dermatologia do estado do Piauí.

Às quartas-feiras à tarde, ocorre o ambulatório especializado em Hanseníase, o qual conta com uma equipe médica de dermatologistas com larga experiência na doença e dois médicos residentes de Dermatologia. São atendidos em média oito pacientes, encaminhados de Unidades Básicas de Saúde, ou seja, não existe demanda espontânea, exceto se o paciente já for atendido no ambulatório e apresentar alguma intercorrência. A maioria dos pacientes são crônicos, retornando ao ambulatório a cada um a três meses. O ambulatório existe há quatro anos.

Além desse hospital, o estado do Piauí conta com mais dois centros de referência em hanseníase: o Hospital Getúlio Vargas (HGV) e o Centro Maria Imaculada.

3.3. Período

Maio de 2017 a fevereiro de 2018.

3.4. População

Hanseníase é diagnosticada em indivíduos que apresentam lesões dermatológicas sugestivas com alteração de sensibilidade e/ou tronco(s) nervoso(s) espessado(s) e/ou baciloscopia positiva.

Eritema nodoso hansênico é diagnosticado em pacientes com hanseníase multibacilar que apresentem nódulos dérmicos ou subcutâneos dolorosos, eritematosos, geralmente acompanhados por alguma sintomatologia sistêmica como febre, mal-estar, mialgia, artralgia e outros.

Somente participaram do estudo indivíduos com idade mínima de 18 anos completos, sem déficit cognitivo e/ou de comunicação.

3.4.1 Critérios de inclusão

Pacientes com diagnóstico de eritema nodoso hansênico em atividade, com idade mínima de 18 anos completos, sem déficit cognitivo e/ou de comunicação, que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.4.2 Critérios de exclusão

Como todos os participantes responderam o questionário adequadamente, não houveram pacientes excluídos.

3.5. Procedimento e coleta de dados

Os dados foram coletados por um único pesquisador durante consulta ambulatorial. Todos os pacientes que apresentaram eritema nodoso hansênico em atividade foram convidados a participar da pesquisa, sendo a amostragem por conveniência.

Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o examinador aplicou a Escala de gravidade ENLIST ENL e em seguida preencheu o instrumento de coleta de dados (Apêndice), composto das seguintes variáveis:

- Sociodemográficas - sexo, idade, escolaridade, raça, renda familiar, procedência e domicílio;
- Epidemiológicas - comorbidades, grau de incapacidade, tabagismo, etilismo, história familiar de hanseníase, tipo de hanseníase na família, presença de cicatriz de BCG;
- Clínicas - forma clínica, índice baciloscópico inicial, período em relação à PQT, histórico de eritema nodoso hansênico, classificação temporal do ENH, número de episódios, tratamento atual do ENH, motivo relacionado ao surto, conduta tomada na consulta e classificação subjetiva da gravidade da reação.

Algumas informações, como o tipo de hanseníase e o índice baciloscópico inicial, foram coletadas a partir do prontuário eletrônico do hospital.

A população do estudo foi dividida em dois grupos de acordo com a gravidade do surto apresentado, seguindo a escala ENLIST ENL: grupo 1 - eritema nodoso leve (pontuação de até 8 pontos); grupo 2: eritema nodoso moderado/grave (9 ou mais pontos).

Cada paciente só respondeu à pesquisa uma vez, mesmo os que voltaram a apresentar surtos reacionais.

3.6. Discriminação das variáveis

3.6.1. ENLIST ENL

Para avaliar a dor, foi solicitado ao paciente que apontasse uma posição na linha para indicar quanta dor ele estava sentindo no momento da consulta (figura 4). A extremidade esquerda (0 mm) indica "Sem dor" e a extremidade direita (100 mm) indica a "pior dor possível". Então foram medidos quantos milímetros havia da extremidade esquerda até a marcação.

Figura 4: escala visual analógica de dor

A temperatura foi aferida (em ° C) usando um termômetro. Quando superior a 37,5 ° C, indicou febre. Quando menor ou igual a 37,5 ° C, a contagem para este item foi 0 a menos que relatasse ter tido febre nos últimos 7 dias, caso em que pontuou 1. A causa da febre não necessitava ser estabelecida.

Na contagem do número de lesões somente foram consideradas aquelas causadas pelo eritema nodoso hansênico.

Para avaliação do grau de inflamação, também foram consideradas apenas as causadas pelo ENH. O termo “complexas” referia-se às seguintes lesões de pele: vesícula, bolha, pústula, eritema multiforme-*like*, paniculite, necrótica, ulcerada. Se o participante cumprisse os critérios para mais de uma pontuação, eram utilizados os mais altos critérios de pontuação. Por exemplo, se existiam lesões eritematosas e algumas eram ulceradas ou vesiculares ou pustulosas, a pontuação do paciente foi 3, pois as lesões "complexas" estavam presentes.

Quanto à extensão das lesões cutâneas as regiões separadas foram sete: cabeça e pescoço; membro superior esquerdo; membro superior direito; tronco anterior; tronco posterior (incluindo as nádegas); membro inferior esquerdo e membro inferior direito.

Para avaliação da categoria edema, os três locais considerados foram face, mãos e pés. Ambos os pés e ambas as mãos contaram como um único local para efeito de pontuação. Edema que provavelmente foi causado pelo tratamento, como pelo uso de corticóides ou talidomida, não foram considerados.

Dor óssea é diferente da dor ou sensibilidade das articulações. Foi verificada com palpação da tíbia.

A pesquisa de artrite ou dactilite foi considerada positiva quando havia dor/sensibilidade, vermelhidão, edema ou calor nas articulações e/ou dedos. Quando mais

de uma articulação estava comprometida, a articulação mais gravemente afetada foi utilizada para determinar a pontuação.

Os grupos de linfonodos examinados foram três: de cabeça e pescoço (incluindo as fossas supraclaviculares); axilares e inguinais. Os grupos de linfonodos nos diferentes lados do corpo foram separados, por exemplo: axilar esquerda e axilar direita. Portanto, existem 6 grupos de nódulos linfáticos para os fins da escala.

Para pontuação do critério neurite, qualquer sensibilidade cutânea ou em nervo periférico devida ao ENH foi considerada. Quando o participante cumpria os critérios para mais de uma pontuação, foram utilizados os critérios mais altos de pontuação. O nervo mais afetado foi usado.

Assim, foi calculada a pontuação total de cada paciente, variável quantitativa, sendo o mesmo classificado como eritema nodoso hansênico leve, quando pontuou até oito pontos, e moderado/grave, quando pontuou nove ou mais pontos.

3.6.2. Variáveis sociodemográficas

Foram estratificadas as variáveis sexo, idade, escolaridade, raça autodeclarada (de acordo com o IBGE - branco, pardo, preto, índio ou amarelo) renda familiar, procedência (Teresina, interior do estado ou outros estados) e domicílio (área rural ou urbana).

3.6.3. Variáveis epidemiológicas

Os pacientes foram indagados sobre a presença ou não de comorbidades e, quando respondiam “sim”, indicavam qual(is) era(m), considerando as categorias hipertensão arterial sistêmica, diabetes melitus, dislipidemia, obesidade e outras, na qual especificava a doença.

O grau de incapacidade considerado foi grau 0, quando a força muscular e a sensibilidade desses segmentos estavam preservadas; grau 1, quando havia diminuição da força muscular e/ou diminuição de sensibilidade; e grau 2, quando havia deformidade visível nas mãos e/ou pés e/ou olhos.

Foram investigados tabagismo atual e etilismo. Quando houve história familiar de hanseníase, os pacientes responderam qual o tipo de hanseníase do parente em questão, pauci ou multibacilar. Através do exame físico, foi avaliada a presença ou não de cicatriz de BCG.

3.6.4. Variáveis clinicas

A forma clínica foi definida com base nas informações contidas no prontuário, tendo em vista que a maioria dos pacientes são referenciados pelas Unidades Básicas de

Saúde (UBS) ao Hospital Universitário, logo as informações que possibilitam a classificação são oriundas dos prontuários das UBS.

O índice baciloscópico inicial, isto é, no momento do diagnóstico de hanseníase, o qual varia de 0 a 6, foi coletado do prontuário também, sendo uma variável quantitativa.

O período em relação à PQT foi estratificado em quatro categorias: pacientes ainda em tratamento; término do tratamento há menos de 1 ano; término entre 1 e 3 anos e término há mais de 3 anos.

A classificação temporal do ENH foi em agudo, isto é, um único episódio há menos de 24 semanas; recorrente, episódio subsequente após 28 dias ou mais de parada do tratamento para ENH; crônico, nos casos com mais de 24 semanas de duração, com tratamento praticamente contínuo para ENH, ou seja, pausa de no máximo 27 dias. O número de episódios prévios (quando existia) foi estratificado em dois, três, quatro e cinco ou mais.

O tratamento atual do ENH foi estratificado em Talidomida, corticoide oral, Clofazimina ou outro imunossupressor (mais de uma opção pode ser assinalada). Foram investigadas também as doses que de Talidomida e de corticoide oral que o paciente estava tomando antes da exacerbação.

Os pacientes foram indagados se conseguiam identificar algum motivo relacionado ao surto, com as seguintes categorias: parada da medicação, infecção, gravidez, estresse emocional, início de nova medicação e outros. Os que responderam que o motivo era a parada da medicação utilizada, indicaram ainda o período entre a parada da medicação e o surgimento das primeiras manifestações de ENH: menos de uma semana; entre uma e duas semanas; entre duas semanas e um mês; mais de um mês.

Foram coletados ainda a conduta tomada na consulta e a classificação subjetiva da gravidade da reação, ou seja, a classificação em leve e moderado/grave, com base na sua experiência clínica, sem utilização da escala ENLIST ENL, realizada pela especialista em hanseníase que coordena o ambulatório.

3.7. Análise dos dados

Os dados do estudo foram inseridos em bancos de dados com dupla entrada em planilha do *Microsoft Excel*® e processados no programa IBM® SPSS®, da companhia *Statistical Product and Service Solutions*, versão 21.0, sendo calculadas estatísticas descritivas, como médias, desvio padrão, mínimos e máximos para as variáveis quantitativas, e frequências para as qualitativas.

A normalidade dos dados foi verificada por meio do Teste de Shapiro-Wilk e foi realizado o Teste de Mann-Whitney para as variáveis independentes quantitativas. Para as qualitativas, foi realizado o Teste Qui-Quadrado de Pearson. Quando não atendidos os pressupostos deste teste, as variáveis foram dicotomizadas para realização do Teste Exato de Fisher. Foram considerados estatisticamente significantes valores de $p < 5\%$.

3.8. Questões éticas

Esta pesquisa foi realizada de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa do HU-UFPI, através da Plataforma Brasil, sob CAAE 63165516.4.0000.8050 e aprovada em 30/01/17 com parecer nº 1.901.500 (Anexo). Inicialmente, o título do estudo seria "A validação da expressão de CD64 nos neutrófilos de pacientes com eritema nodoso hansênico como marcador de gravidade dessa reação", no qual, além da aplicação da escala de gravidade e do questionário descrito acima, dos pacientes que estivessem há pelo menos 3 meses sem tratamento reacional, seria coletada amostra sanguínea para mensuração da expressão de CD64 nos neutrófilos, através de citometria de fluxo. No entanto, essa análise se mostrou inviável, porque, decorridos seis meses de estudo, nenhum paciente havia preenchido os critérios de inclusão para coleta sanguínea, logo não haveria tempo hábil para realizar a pesquisa dentro do prazo de dois anos. Foi então que decidimos excluir a dosagem de CD64 do estudo.

Todos os envolvidos foram minuciosamente esclarecidos sobre a pesquisa e só participaram os que concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (rubrica na primeira página e assinatura na última).

O material coletado na pesquisa será destruído após 5 (cinco) anos de sua conclusão.

4. RESULTADOS

Durante o período do estudo, isto é, de maio de 2017 a fevereiro de 2018, foram convidados a participar todos os pacientes atendidos no ambulatório e que apresentavam eritema nodoso hansênico em atividade, sendo avaliados 26 pacientes, 12 (46,2%) deles classificados como eritema nodoso leve e 14 (53,8%) classificados como eritema nodoso moderado/grave.

4.1. Escala ENLIST ENL

Com relação à escala visual analógica de dor, 9 pacientes (34,6%) referiram dor de 1 a 39 (numa escala de 0 a 100), 10 (38,5%) de 40 a 69, 3 (11,5%) de 70 a 100 e 4 (15,4%) não referiram dor, ou seja, 84,6% dos indivíduos referiram algum grau de dor.

Tabela 3: Escala visual analógica de dor (mm)

	n	**%**
0	4	15,4
1 a 39	9	34,6
40 a 69	10	38,5
70 a 100	3	11,5
Total	26	100,0

Febre foi constatada no momento da consulta em apenas 2 pacientes (7,7%), mas 12 (46,2%) tinham apresentado nos últimos 7 dias (Tabela 4).

Os nódulos cutâneos foram a manifestação clínica mais frequente (Tabela 5), constatados em 25 pacientes (96,2%); 1 a 10 lesões em 8 pacientes (30,8%), 11 a 20 em 9 (34,6%) e 21 ou mais lesões em 8 (30,8%).

Dentre os pacientes que apresentaram nódulos, o número de lesões foi pelo menos 11 em 17 pacientes (68%), sendo que, desses 17, 14 pertenciam ao grupo moderado/grave. Em outras palavras, todos os indivíduos do grupo 2 apresentaram pelo menos 11 nódulos cutâneos (Tabela 6).

Com relação à inflamação das lesões (Tabela 7), em 8 pacientes (30,8%) elas eram apenas eritematosas, em 10 (38,5%) eram também dolorosas e em 6 (23,1%) eram complexas. Dos 6 que apresentaram lesões complexas, 5 (83,3%) eram do grupo moderado/grave. A extensão do acometimento da pele foi de 1-2 regiões em 9 pacientes (34,6%), 3-4 regiões em 8 (30,8%) e 5-7 regiões em 9 (34,6%).

Edema periférico foi encontrado em 10 pacientes (38,4%), sendo que em apenas 2 deles (7,6%) era em duas ou mais áreas (Tabela 8).

Dor óssea foi referida por 6 pacientes (23%) e em apenas um (3,8%) atrapalhava o sono ou as atividades (Tabela 9).

Tabela 4: Febre

	n	%
Ausente (37.5 ou menos)	12	46,2
Sem febre agora, mas história de febre nos últimos 7 dias	12	46,2
37.6-38.5	2	7,7
Total	26	100,0

Tabela 5: Número de lesões de eritema nodoso

	n	%
Ausente	1	3,8
1 a 10	8	30,8
11 a 20	9	34,6
21 ou mais	8	30,8
Total	26	100,0

Tabela 6: Inflamação das lesoes cutâneas

	n	%
Ausente	2	7,7
Eritematosas	8	30,8
Dolorosas	10	38,5
Complexas	6	23,1
Total	26	100,0

Tabela 7: Extensão das lesões cutâneas

	n	%
1-2 regiões	9	34,6
3-4 regiões	8	30,8
5-7 regiões	9	34,6
Total	26	100,0

Tabela 8: Edema periférico

	n	%
Ausente	16	61,5
1 local entre mãos, pés ou face	8	30,8

2 locais	2	7,7
Total	26	100,0

Tabela 9: Dor óssea

	n	%
Ausente	20	76,9
Presente, mas não limita atividades	5	19,2
Atrapalha o sono ou as atividades	1	3,8
Total	26	100,0

Artrite e/ou dactilite foi diagnosticada em 5 casos (19,23%), sendo incapacitante em um paciente (3,8%).

Tabela 10: Artrite e/ou Dactilite

	n	%
Ausente	21	80,8
Presente, mas não limita atividades	2	7,7
Atrapalha o sono ou as atividades	2	7,7
Incapacitante	1	3,8
Total	26	100,0

Linfadenopatia foi o sintoma menos frequente, apenas 3 pacientes (11,5%) apresentavam essa manifestação (Tabela 11)

Neurite (Tabela 12) esteve presente em 6 pacientes (23,07%).

Tabela 11: Linfadenopatia

	n	%
Ausente	23	88,5
Aumentados	2	7,7
Dor ou sensibilidade em dois ou mais grupos	1	3,8
Total	26	100,0

Tabela 12: Neurite

	n	%
Ausente	20	76,9
Ausente se distração	1	3,8

Presente mesmo com a distração	5	19,2
Total	26	100,0

A média da pontuação foi 10,26 com desvio padrão de 4,16 e mediana 10,00. O escore absoluto variou de 5 a 19 pontos.

4.2. Variáveis sociodemográficas

Houve maior prevalência no sexo masculino, com 17 homens (65,4%) e 9 mulheres (34,6%), resultando em uma relação entre sexos de 1,8:1,0.

A distribuição por faixas etárias foi de 6 pacientes (23.1%) de 18 a 30 anos, 11 (42,3%) dos 31 aos 49 anos e 9 (34,6%) com idade maior ou igual a 50 anos.

Quanto à escolaridade, 50% dos pacientes (13) referiram o ensino fundamental incompleto, 19,2% (5) ensino médio completo, 11,5% (3) ensino médio incompleto, 11,5% (3) eram analfabetos e 7,7% (2) estudaram até concluir o ensino fundamental.

Dezenove pacientes (73,1%) se autodeclararam pardos e não houveram índios nem amarelos. Considerando a população negra como o somatório de pardos e pretos, esse grupo populacional foi o mais frequente, totalizando 76,9% dos pacientes.

Apenas 2 pacientes (7,7%) referiram renda familiar acima de 3 salários mínimos; 16 (61,5%) referiram 2 salários mínimos e 8 (30,8%) de até um salário mínimo.

Mais da metade dos pacientes residem em Teresina (n = 16 - 61,5%), 9 (34,6%) moram no interior do estado e 1 (3,8%) é residente no Pará. Dezoito pacientes (69,2%) moram em área urbana e 8 (30,8%) em área rural.

Tabela 13: Caracterização sociodemográfica dos pacientes com eritema nodoso hansênico (n=26). Teresina, PI, Brasil, 2018

Característica	n	%
Sexo		
Masculino	17	65,4
Feminino	9	34,6
Idade		
18 a 30 anos	6	23,1
31 a 49 anos	11	42,3
50 anos ou mais	9	34,6
Escolaridade		
Analfabeto	3	11,5

Fundamental incompleto	13	50,0
Fundamental completo	2	7,7
Médio incompleto	3	11,5
Médio completo	5	19,2
Raça autodeclarada		
Branco	6	23,1
Pardo	19	73,1
Preto	1	3,8
Renda familiar		
Menos de 1 SM	8	30,8
De 1 a 3 SM	16	61,5
Maior que 3 SM	2	7,7
Procedência		
Teresina	16	61,5
Interior do estado	9	34,6
Outros estados	1	3,8
Domicílio		
Área urbana	18	69,2
Área rural	8	30,8
Total	**26**	**100,0**

Legenda: SM: salário mínimo (vigência 01/1/2017: R$ 937,00)

4.3. Variáveis epidemiológicas

Quando perguntados sobre a presença de comorbidades, 12 pacientes (46,2%) responderam que sim, sendo que a diabetes melitus foi a doença mais frequente, identificada em 7 pacientes (26,9%), sendo que um deles afirmou que a causa da doença tinha sido o uso de corticosteroides em altas doses para tratamento de reações hansênicas, sendo por isso classificado como iatrogenia. As outras comorbidades citadas foram: catarata em 2 pacientes (7.7%), hipotireoidismo em 1 (3,8%), cardiopatia em 1(3,8%), HIV/Aids em 1 (3,8%) e leiomioma uterino em uma paciente (3,8%).

Algum grau de incapacidade foi encontrado em quase todos os indivíduos (n = 24 - 92,3%), grau 1 foi mais frequente, presente em 14 pacientes (53,8%), enquanto grau 2 estava presente em 10 (38,5%).

Tabagismo e etilismo foram infrequentes, encontrados em apenas 4 (15,4%) e 1 paciente (3,8%) respectivamente.

Quanto à presença de história familiar de hanseníase, foram encontrados 11 pacientes (42,3%), sendo que em 6 casos (23,1%) o parente apresentou a forma multibacilar da doença e em 5 (19,2%) a forma paucibacilar.

Presença de cicatriz de BCG foi registrada em 16 pacientes (61,5%).

Tabela 14: Caracterização epidemiológica dos pacientes com eritema nodoso hansênico (n=26). Teresina, PI, Brasil, 2018

Característica	n	%
Comorbidades		
Sim	12	46,2
Não	14	53,8
Incapacidade física		
Grau 0	2	7,7
Grau 1	14	53,8
Grau 2	10	38,5
Tabagismo		
Sim	4	15,4
Não	22	84,6
Etilismo		
Sim	1	3,8
Não	25	96,2
História familiar de hanseníase		
Sim	11	42,3
Não	15	57,7
Cicatriz de BCG		
Sim	16	61,5
Não	10	38,5
Total	**26**	**100,0**

Legenda: BCG: *Bacillus Calmette-Guérin*

4.4. Variáveis clínicas

Quanto às formas clínicas, 1 paciente (3,8%) apresentava a forma *borderline borderline* (BB), 6 (23,1%) a *borderline virchowiana* (BV) e 13 (50%) a forma

virchowiana pura (VV); em 6 casos (23.1%) não foram encontradas informações suficientes para a classificação no prontuário. Sendo assim, desconsiderando os casos não classificados, a forma virchowiana foi identificada em 13 de 20 pacientes, taxa de 65%.

A média do índice baciloscópico (IB) foi 3,8, com desvio-padrão de 2,1, mas a informação estava presente em apenas 7 casos (26,9%).

Com relação ao tratamento da hanseníase com poliquimioterapia, 24 pacientes (92,3%) já o haviam concluído, sendo que 18 pacientes (69,2%) há 1 a 3 anos, 2 (7,7%) há menos de um ano e 4 (15,4%) há mais de 3 anos. Quase todos os pacientes (n = 25 - 96,2%) tinham histórico de eritema nodoso hansênico. O eritema nodoso foi agudo, isto é, se foi o primeiro episódio ou então se o último episódio havia sido há mais de 24 semanas, estando o paciente sem tratamento reacional nesse intervalo, em 4 casos (15,4%); recorrente (último episódio há menos de 24 semanas, mais de 28 dias sem tratamento) em 7 (26,9%); e crônico (em tratamento contínuo há mais de 24 semanas) em 15 (57,7%).

Quanto ao número de episódios de ENH, 16 pacientes (61,5%) referiram 5 ou mais, 4 (15,4%) referiram dois, 2 (7,7%) referiram 3 e 2 (7,7%) referiram 4 episódios.

O tratamento mais frequentemente utilizado foi combinação de talidomida e corticoide oral, com n = 13 (50%), seguido por talidomida isolada (n = 8 – 30,8%) e corticoide oral isolado (n= 2 – 7,7%); 3 pacientes (11,5%) estavam sem tratamento. A dose de talidomida antes da consulta era 50 mg/dia em 2 indivíduos (7,7%), 100 mg/dia em 17 (65,4%) e 200 mg/dia em 2 (7,7%). A dose de corticoide era de até 0,5 mg/kg/dia em 13 pacientes (50%), de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia em 1 (3,8%) e acima de 1 mg/kg/dia em 1 (3,8%).

Vinte pacientes (76,9%) associavam algum motivo ao surto de ENH, 16 deles (61,5%) apontaram a parada da medicação, 1 (3,8%) apontou o estresse emocional, 1 (3,8%) a exposição solar e 1 (3,8%) o clima frio.

Para os que indicaram a parada da medicação como fator desencadeante, os intervalos aproximados para o surgimento das manifestações de eritema nodoso hansênico foram: menos de uma semana em 11 pacientes (42,3%), de uma a duas semanas em 3 (11,5%) e de duas semanas a um mês em 2 (7,7%). A conduta tomada na consulta foi aumento da dose de talidomida em 2 casos (7,7%), aumento da dose de corticoide em 3 (11,5%), início de talidomida em 3 (11,5%), início de talidomida associada a corticoide em 1 (3,8%) e manutenção da dose de talidomida em 17 (65,3%). A classificação subjetiva da reação pela equipe médica foi a mesma da escala em todos os casos.

Tabela 15: Caracterização clínica dos pacientes com eritema nodoso hansênico (n=26). Teresina, PI, Brasil, 2018

Característica	M	DP	n	%
Forma clínica				
MHBB			1	3,8
MHBV			6	23,1
MHV			13	50,0
Não definida			6	23,1
Índice baciloscópico inicial	3,8	2,1	7	26,9
Período do tratamento				
Em tratamento			2	7,7
Término do tratamento há menos de 1 ano			2	7,7
Término entre 1 e 3 anos			18	69,2
Término há mais de 3 anos			4	15,4
Histórico de ENH				
Sim			25	96,2
Não			1	3,8
Classificação temporal				
Agudo			4	15,4
Recorrente			7	26,9
Crônico			15	57,7
Número de episódios de ENH				
Dois			4	15,4
Três			2	7,7
Quatro			2	7,7
Cinco ou mais			16	61,5
Sem informação			2	7,7
Tratamento atual de ENH				
Talidomida			8	30,8
Corticoide oral			2	7,7
Talidomida e corticoide oral			13	50,0
Não estavam em tratamento			3	11,5
Relaciona motivo ao surto				

Sim	20	76,9
Não	6	23,1
Conduta na consulta		
Aumento de dose da talidomida	2	7,7
Aumento de dose de corticoide	3	11,5
Início de talidomida	3	11,5
Manutenção da dose de talidomida	17	65,3
Início de talidomida e corticoide	1	3,8
Classificação subjetiva da reação		
Eritema nodoso leve	12	46,2
Eritema nodose moderado/grave	14	53,8
Total	**26**	**100,0**

Legenda: M: média; DP: desvio padrão

4.5. Correlação entre a severidade dos casos e as variáveis da escala ENLIST ENL

Dor, mensurada pela escala analógica, de 40 a 100 mm foi mais frequente no grupo moderado/grave (71,4%), mas a diferença não foi significativa (p 0,773).

Presença de febre na consulta ou histórico de febre foi verificada em 71,4% do grupo 2 e 33,3% do grupo 1, ou seja, bem mais frequente nos casos moderados/graves, mas também não houve significância estatística.

Quanto ao número de lesões, todos do grupo 2 (100%) apresentaram pelo menos 11 nódulos, contra 4 (33,3%) no grupo 1, com valor de p = 0,0006, isto é, essa diferença foi estatisticamente significante.

A presença de lesões complexas ocorreu em 35,7% do grupo 2 e em 8,3% do grupo 1.

A extensão das lesões em 3 ou mais regiões foi de 100% no grupo moderado/grave e 25% no grupo leve e a diferença foi estatisticamente significante (p = 0,0001).

Edema, dor óssea, artrite, linfadenopatia e neurite foram mais frequentes no grupo moderado/grave, como detalhado na Tabela 16, porém não houve comprovação da relação dessas manifestações com a gravidade dos casos.

Tabela 16: Relações entre a severidade dos casos e as manifestações clínicas dos pacientes com eritema nodoso hansênico (n=26). Teresina, PI, Brasil, 2018

Característica	Moderado/grave		Leve		*p*
	n	**%**	n	**%**	
Dor					0,773[f]
1-39	4	28,6	5	41,7	
40-100	10	71,4	7	58,3	
Febre					0,120[f]
Ausente	4	28,6	8	66,7	
Aferida ou nos últimos 7 dias	10	71,4	4	33,3	
Número de lesões					0,0006[f]
1-10	0	0	8	66,7	
11 ou mais	14	100	4	33,3	
Inflamação das lesões					0,234[f]
Eritematosas ou dolorosas	9	64,3	11	91,7	
Complexas	5	35,7	1	8,3	
Extensão das lesões					0,0001[f]
1-2 regiões	0	0	9	75,0	
3 ou mais	14	100	3	25,0	
Edema periférico					0.084[f]
Sim	8	57,1	2	16,7	
Não	6	42,9	10	83,3	
Dor óssea					0,234[f]
Sim	5	35,7	1	8,3	
Não	9	64,3	11	91,7	
Artrite e/ou dactilite					
Sim	5	35,7	0	0	0,060[f]
Não	9	64,3	12	100	
Linfadenopatia					
Sim	2	14,3	1	8,3	1,000[f]
Não	12	85,7	11	91,7	
Neurite					
Sim	5	35,7	1	8,3	0,234[f]

Não	9	64,3	11	91,7
Total	**14**	**100,0**	**12**	**100,0**

Legenda: *p*: significância da associação; f: Teste Exato de Fisher

4.6. Correlação entre a severidade dos casos e as características sociodemográficas

No grupo 1 (ENH leve) havia 10 homens (83,3%) e 2 mulheres (16,7%), enquanto no grupo 2 (ENH moderado/grave) havia 7 homens (50%) e 7 mulheres (50%), não havendo correlação (p = 0,110).

Quanto à idade, considerando duas faixas etárias, quais sejam dos 18 aos 49 anos e acima de 50 anos, temos igual número de indivíduos no grupo 1 (n = 6 – 50%), enquanto no 2 predominam os mais jovens (n = 11 – 78,6%), mas não houve significância estatística (p = 0,218).

No que diz respeito à escolaridade, nos dois grupos a maioria dos indivíduos estudou no máximo até o ensino fundamental completo, sendo 10 (83,3%) no grupo 1 e 8 (57,1%) no grupo 2.

A renda familiar era inferior a um salário mínimo em 7 integrantes (58,3%) do grupo 1 e em 11 (78,6%) no grupo 2, no entanto, o valor de p foi 0,401, logo, não se comprovou relação dessa variável com a gravidade.

No tocante à procedência, 7 pacientes do grupo 1 (58,3%) e 9 do grupo 2 (64,3%) residem em Teresina, p=1,00; além disso, 9 pacientes do grupo 1 (75%) e 9 do grupo 2 (64,3%) tem domicílio em áreas urbanas, p = 0,683.

Tabela 17: Relações entre a severidade dos casos e as características sociodemográficas dos pacientes com eritema nodoso hansênico (n=26). Teresina, PI, Brasil, 2018

Característica	**Moderado/grave**		**Leve**		***p***
	n	**%**	n	**%**	
Sexo					0,110[f]
Feminino	7	50,0	2	16,7	
Masculino	7	50,0	10	83,3	
Idade					0,218[f]
18 a 49 anos	11	78,6	6	50,0	
50 ou mais	3	21,4	6	50,0	
Escolaridade					0,216[f]
Ensino médio	6	42,9	2	16,7	

Até fundamental completo	8	57,1	10	83,3	
Renda Familiar					0,401[f]
<1 SM	11	78,6	7	58,3	
>= 1 SM	3	21,4	5	41,7	
Procedência					1,000[f]
Capital	9	64,3	7	58,3	
Outras localidades	5	35,7	5	41,7	
Domicílio					0,683[f]
Área urbana	9	64,3	9	75,0	
Área rural	5	35,7	3	25,0	
Total	**14**	**100,0**	**12**	**100,0**	

Legenda: *p*: significância da associação; *f*: Teste Exato de Fisher

4.7. Correlação entre a severidade dos casos e as características epidemiológicas

Com relação às comorbidades, foram mais frequentes no grupo 2, o qual apresentou 8 pacientes (57,1%), contra 4 (33,3%) no grupo 1, no entanto sem significância estatística, p = 0,225.

Grau 2 de incapacidade foi constatado em 5 indivíduos de cada grupo, resultando em 41,7% do grupo 1 e 35,7% do grupo 2, p = 1,000.

Tabagismo e etilismo tiveram frequências muito semelhantes nos dois grupos, resultando em valor de p = 0,598 para tabagismo e 0,462 para etilismo. História familiar de hanseníase foi discretamente mais frequente no grupo 2, com 50% (7 pacientes), enquanto no grupo 1 foram 33,3%(4 pacientes).

Havia presença de cicatriz de BCG em 10 pacientes (71,4%) do grupo 2 e em 6 pacientes (50%) do grupo 1, p = 0,422.

Tabela 18: Relações entre a severidade dos casos e as características epidemiológicas dos pacientes com eritema nodoso hansênico (n=26). Teresina, PI, Brasil, 2018

Característica	**Moderado/grave**		**Leve**		***p***
	n	**%**	n	**%**	
Comorbidades					0,225[q]
Sim	8	57,1	4	33,3	
Não	6	42,9	8	66,7	
Incapacidade Física					1,000[f]

G0 ou G1	9	64,3	7	58,3	
G2	5	35,7	5	41,7	
Tabagismo					0,598[f]
Sim	3	21,4	1	8,3	
Não	11	78,6	11	91,7	
Etilismo					0,462[f]
Sim	0	0,0	1	8,3	
Não	14	100,0	11	91,7	
História familiar de hanseníase					0,453[q]
Sim	7	50,0	4	33,3	
Não	7	50,0	8	66,7	
Cicatriz de BCG					0,422[f]
Sim	10	71,4	6	50,0	
Não	4	28,6	6	50,0	
Total	**14**	**100,0**	**12**	**100,0**	

Legenda: *p*: significância da associação; q: Teste Qui-Quadrado de Pearson; f: Teste Exato de Fisher

4.8. Correlação entre a severidade dos casos e as características epidemiológicas

A forma clínica virchowiana (MHV) foi mais frequente no grupo 2, acometendo 72,7%, contra 55,5% do grupo 1.

A maioria dos indivíduos nos dois grupos já havia concluído o tratamento da hanseníase, sendo n = 13 (92,9%) no grupo 2 e n = 11 (91,7%) no grupo 1.

A frequência de indivíduos com histórico de eritema nodoso hansênico foi quase a mesma nos dois grupos, 100% no grupo 1 e 92,9% no grupo 2. Frequências muito semelhantes também foram encontradas para classificação temporal do ENH em agudo, recorrente e crônico e para número de episódios de ENH, p = 1,000.

A ausência de tratamento para reação tipo 2 no momento da consulta foi encontrada apenas no grupo 2, com n = 3 (21,4%), ou seja, todos os pacientes do grupo 1 já estavam em tratamento para eritema nodoso hansênico.

Em relação à conduta tomada na consulta, a combinação de Talidomida e corticoide oral foi mais frequente no grupo 2, com n = 8 (72,7%) contra n = 5 (41,7%) no grupo 1, no entanto o valor de p foi 0,214.

O número de indivíduos que apontavam algum desencadeante para o surto foi maior no grupo 2, com n = 12 (85,7%), enquanto no grupo 1 esse número foi de 8 (66,7%).

Tabela 19: Relações entre a severidade dos casos e as características clínicas dos pacientes com eritema nodoso hansênico (n=26). Teresina, PI, Brasil, 2018

Característica	Moderado/grave		Leve		*p*
	n	**%**	n	**%**	
Forma Clínica					0,739[f]
MHBB ou MHBV	3	27,3	4	44,4	
MHV	8	72,7	5	55,6	
Período de Tratamento					1,000[f]
Término	13	92,9	11	91,7	
Em tratamento	1	7,1	1	8,3	
Histórico de ENH					1,000[f]
Sim	13	92,9	12	100,0	
Não	1	7,1	0	0,0	
Classificação Temporal					1,000[f]
Recorrente	4	28,6	3	25,0	
Agudo ou crônico	10	71,4	9	75,0	
Números de Episódio					1,000[f]
Quatro ou mais	10	76,9	8	72,7	
Até três	3	23,1	3	27,3	
Tratamento de ENH					0.225[f]
Sim	11	78,6	12	100,0	
Não	3	21,4	0	0,0	
Tratamento Atual					0,214[f]
Talidomida + corticoide	8	72,7	5	41,7	
Talidomida ou corticoide	3	27,3	7	58,3	
Relaciona motivo ao surto					0,365[f]
Sim	12	85,7	8	66,7	
Não	2	14,3	4	33,3	
Total	**14**	**100,0**	**12**	**100,0**	

Legenda: *p*: significância da associação; f: Teste Exato de Fisher

5. DISCUSSÃO

Conhecer as diversas características clínicas do eritema nodoso hansênico é fundamental para seu diagnóstico preciso e manejo adequado, o que minimiza suas complicações, principalmente o surgimento de novas incapacidades. No entanto, como no Brasil as reações hansênicas não são notificadas, existem poucas informações acerca dessas características, bem como do perfil sociodemográfico e epidemiológico dos pacientes acometidos. Apesar de sua classificação de gravidade ser fundamental para um adequado tratamento e para avaliação padronizada de sua evolução, até pouco tempo não existia uma escala validada, sendo a primeira publicada em 2017 (51).

Este estudo avaliou as características clínicas, sociodemográficas e epidemiológicas, de acordo com a gravidade dos surtos, de pacientes com eritema nodoso hansênico atendidos em um hospital terciário, sendo o primeiro no Brasil a utilizar a escala de gravidade ENLIST ENL após sua validação.

Observou-se que 84,6% dos indivíduos apresentaram algum nível de dor. Na literatura, esses valores podem ser ainda mais elevados, como verificado em um estudo caso-controle realizado na Etiópia (36), no qual 98% dos pacientes referiram dor, achado semelhante ao de estudo multicêntrico realizado com 292 pacientes em 7 países (25), onde a taxa foi de 96,5%. Esses dados alertam para a relevância da dor na reação hansênica tipo 2. Sendo assim, a terapia instituída deve leva-la em consideração e esquemas terapêuticos com adição de analgésicos podem ser benéficos para esses pacientes. Além disso, novos estudos, com maior número de casos, podem ser realizados para avaliar em quais locais do corpo a dor é mais frequente e quais tratamentos oferecem melhor resposta no seu controle.

Apesar de ser considerada uma das manifestações sistêmicas mais características de ENH, febre foi aferida em apenas 2 pacientes (7,7%), ambos do grupo leve, enquanto 12 (46,2%) relataram o sintoma na última semana, totalizando 53,8% dos casos. Esses achados são compatíveis com os encontrados no Brasil em outro estudo (25), no qual febre foi aferida no momento da consulta em apenas 6,3% dos pacientes. O estudo conduzido por Feuth et al (49), no Nepal, encontrou febre em 78% dos pacientes; ressaltamos, porém, que esse valor foi encontrado considerando várias avaliações, diferentemente do estudo aqui apresentado, onde cada paciente foi avaliado apenas uma vez. Postulamos que muitos pacientes podem se sentir febris durante os episódios de reação tipo 2, mas nem sempre essa sensação resulta em aumento real da temperatura

corporal. Poderíamos pensar que os pacientes que apresentam eritema nodoso hansênico agudo, isto é, que não estiveram expostos a tratamento reacional nos últimos seis meses, apresentariam mais mediadores inflamatórios circulantes, o que resultaria em mais manifestações sistêmicas, inclusive febre, mas, na casuística aqui apresentada, os dois pacientes que apresentaram febre no momento da consulta apresentavam ENH crônico e não agudo. Quando consideramos a presença de febre na consulta + relato de febre na última semana, tivemos frequência maior no grupo 2, porém não foi estatisticamente significante.

Os nódulos cutâneos foram a manifestação clínica mais frequente, presentes em quase 100% dos pacientes. Esse dado está de acordo com estudos prévios, que mostraram frequências de 90,8% (25), 96% (36) e 97% (18). Os nódulos de ENH geralmente são de fácil diagnóstico, porém, como são mais palpáveis que visíveis, ressalta-se a importância da palpação das lesões durante o exame físico do paciente. Atenção especial deve ser dada aos que possuem formas clínicas *borderline borderline* (BB) e *borderline* virchowianas (BV), pois eles frequentemente apresentam reação hansênica mista, isto é, tipo 1 e tipo 2 concomitantemente, logo a correta avaliação das lesões cutâneas é decisiva para o tratamento adequado.

A quantidade de nódulos vem sendo utilizada como uma das características mais importantes para classificação de gravidade do eritema nodoso hansênico. Na classificação proposta por Penna et al (37), a presença de até 10 nódulos por segmento corporal acometido indicaria quadro leve, 10 a 20 nódulos por segmento indicaria quadro moderado e mais de 20 nódulos por segmento indicaria quadro grave. Os dados encontrados nesse estudo corroboram essa classificação, pois encontrou diferença estatisticamente significante entre a presença de 11 ou mais nódulos entre os dois grupos, indicando sua relação com a gravidade do ENH, embora na escala ENLIST ENL não seja discriminado número de nódulos por segmento corporal acometido.

Lesões complexas foram encontradas em cerca de um quarto dos pacientes, frequência um pouco acima do encontrado em estudo multicêntrico, onde o valor foi de 14% (25). Na Colômbia, lesões ulceradas foram encontradas em apenas 2% dos casos, porém esse estudo não relatava outras manifestações cutâneas que se enquadram na categoria complexas, como vesículas, bolhas e pústulas (18). A porcentagem significativa de lesões dermatológicas complexas mostra a importância da capacitação dos médicos que trabalham nas Unidades Básicas de Saúde sobre a possibilidade de manifestações cutâneas não usuais do ENH, como vesículas, bolhas, pústulas e lesões ulceronecróticas.

Se considerarmos que o acometimento de cinco ou mais regiões do corpo indica quadro disseminado, temos que 34,6% dos pacientes dessa amostra se encontram nessa situação. Um estudo realizado no Brasil, envolvendo 58 pacientes com ENH, encontrou lesões disseminadas em 20,7% dos casos (27). Negera et al (36) encontraram lesões cutâneas nos membros superiores em 97,8%, nos membros inferiores em 95,7% e na cabeça/pescoço em 63% dos pacientes. Como na escala ENLIST ENL não existe essa discriminação qualitativa, não podemos identificar quais segmentos corporais foram mais acometidos na amostra aqui apresentada. De todo modo, ressaltamos que o paciente deve ter todo o seu tegumento examinado pelo profissional de saúde que o atender, a fim de que a escala seja aplicada corretamente. A extensão de 3 ou mais regiões do corpo foi associada estatisticamente à gravidade dos casos.

Edema periférico foi o sinal extracutâneo mais frequente, acometendo 38,4% dos pacientes. Esse valor se encontra dentro do intervalo encontrado na literatura, pois a frequência foi de 15% em um estudo realizado na Colômbia (18), 56,5% na Etiópia (36), e 52,4% em um estudo multicêntrico (25).

Dor óssea foi referida por 23% dos pacientes, valor que está em consonância com um estudo realizado no Nepal (49), onde a frequência foi de 30%, mas está bem abaixo do encontrado em estudo realizado na Etiópia (36), onde foi encontrada em mais de 70% dos casos. Acredita-se que essa discrepância ocorreu por utilização de critérios diferentes para a definição da dor óssea, o que destaca a importância de uma escala validada, a qual padroniza os sinais e sintomas que interessam à classificação de gravidade.

Artrite ou dactilite pertencem a um só critério na escala ENLIST ENL e foram encontradas em aproximadamente 20% dos pacientes. Como na maioria dos estudos essas alterações são descritas em separado, fica mais difícil realizarmos comparações. Além disso, boa parte dos artigos não mencionam a dactilite. No Nepal, a frequência de artrite foi de 76%, considerando várias visitas ao médico (49), já na Colômbia, o valor foi de 8% (18). Esses dados mostram como as manifestações da doença podem variar de acordo com o local e com a população, por isso estudos que investigam as características clínicas do eritema nodoso hansênico são tão fundamentais para melhor domínio dessa enfermidade.

Linfadenopatia foi a manifestação menos frequente. Esse achado foi semelhante ao de outro estudo, envolvendo 31 pacientes com ENH, que encontrou acometimento dos linfonodos em apenas 15,2% dos pacientes (36). Walker et al (25), encontraram

frequência de 14,72% considerando pacientes de sete países e 17,02% considerando apenas o Brasil (25). Já Feuth et al (49) encontraram frequência de 22%.

A frequência de neurite, isto é, acometimento neural agudo, foi de 23,07%, muito semelhante à de um estudo multicêntrico, onde o achado foi 22,9% (25), menor que a encontrada na Colômbia, onde a frequência foi 44% (18) e maior que a encontrada na Etiópia, que foi de 13% (36). Essa variação entre os resultados encontrados na literatura pode se originar de divergências quanto à terminologia utilizada, pois alguns autores consideram o termo "neurite" tanto para nervos doloridos, quanto aumentados e ainda para indicar novo comprometimento funcional.

A neurite pode ocasionar comprometimento neurológico permanente, piorando as incapacidades pré-existentes ou causando novas incapacidades. Um estudo realizado no Brasil, com 2358 pacientes com hanseníase, mostrou que as reações hansênicas são fator de risco independente para sequelas neurológicas, com OR = 2 (IC 95% 1,36-3,01), logo, a identificação precoce da neurite é fundamental para minimizar os danos permanentes (52).

Dentre as manifestações clínicas avaliadas na escala, portanto, comprovamos relação entre o número de nódulos cutâneos acima de 11 e o acometimento de 3 ou mais regiões do corpo com a gravidade dos casos, pois foram significativamente mais frequentes no grupo moderado/grave. As outras manifestações, ainda que mais frequentes no grupo 2, não tiveram sua relação com a gravidade confirmada pelos testes estatísticos.

O sexo masculino predominou na amostra, com uma razão entre os sexos de 1,8:1. Walker et al (43), também identificaram maior acometimento dos homens, que representaram 58,5% de um total de 99 pacientes; taxa praticamente igual, de 58,6%, foi encontrada em um estudo realizado no Brasil (27). Ainda no Brasil, outro estudo encontrou taxa de 78% no sexo masculino, com valor de $p < 0,01$ (28).

Acredita-se que a maior prevalência de ENH, reação que acomete apenas indivíduos com as formas multibacilares da doença, no sexo masculino ocorre porque os homens tem maior razão de chance de desenvolver hanseníase multibacilar, conforme demonstrado por um estudo observacional realizado no Brasil (53). A explicação para isso seria o fato de os homens, em geral, tenderem a procurar os serviços de saúde mais tardiamente, sendo diagnosticados em fases mais avançadas da doença (3).

Era esperado, portanto, que o sexo masculino fosse predominante nos pacientes com eritema nodoso moderado/grave, porém, nesse grupo, houve equivalência entre os sexos. Temos que considerar, no entanto, o viés de seleção da amostra, pois os pacientes

acompanhados no Hospital Universitário, homens ou mulheres, são geralmente muito comprometidos com o tratamento, diminuindo, assim, a relevância do gênero.

A faixa etária mais acometida foi dos 31 aos 49 anos, de acordo com a literatura (36)(27)(49). Esses dados corroboram o impacto social e econômico que o eritema nodoso hansênico causa por acometer indivíduos no auge de sua capacidade laboral e economicamente ativas. No que se refere à gravidade, o grupo 2 apresentou 3,6 vezes mais indivíduos na faixa etária de 18 a 49 anos, sugerindo que os jovens apresentariam maior chance de risco para surtos moderados/graves, no entanto, a diferença não foi estatisticamente significativa, provavelmente pelo pequeno tamanho da amostra.

O grau de escolaridade mais frequente foi o ensino fundamental incompleto e nenhum paciente referiu ensino superior. A baixa escolaridade também foi encontrada em 70,7% dos pacientes com eritema nodoso hansênico avaliados em outro estudo realizado no Brasil; esse percentual reuniu analfabetos e os que tinham ensino fundamental incompleto (27).

A hanseníase já foi associada a baixo nível socioeconômico, crescimento populacional desordenado, condições precárias de moradia, baixa renda e baixo nível de escolaridade (54)(55). Entre 2012 e 2016, o nível de escolaridade mais frequente entre os novos casos foi o segmento analfabeto + ensino fundamental incompleto, correspondendo a 55,0% do total (3). O nível mais baixo de escolaridade pode dificultar o entendimento do tratamento. Por conta disso, se formulou a hipótese de que o eritema nodoso hansênico seria mais grave quanto menor o nível de escolaridade, no entanto, isso não se confirmou estatisticamente. Seriam necessárias amostras maiores para melhor avaliação. De todo modo, ressalta-se que os profissionais de saúde devem utilizar linguagem clara e direta para maximizar a compreensão do paciente e, consequentemente, sua adesão ao tratamento.

Mais de dois terços dos pacientes se declararam pardos, o que está de acordo com a realidade do estado, pois, segundo o último Censo do IBGE, representam 63% da população do Piauí, bem como ainda são os que mais sofrem com a desigualdade social (56).

Cerca de um terço dos pacientes referiram renda familiar inferior a um salário mínimo. Um estudo que avaliou pacientes com reação hansênica tipo 1 e tipo 2, no Norte do Brasil, encontrou essa renda em 22% dos pacientes (57). A baixa renda, como já mencionado anteriormente, já foi relacionada como fator de risco para desenvolver hanseníase, mas não para eritema nodoso hansênico. Acredita-se que possa contribuir

para a gravidade do ENH crônico por dificultar o acesso aos serviços de saúde, causando interrupções no tratamento. Na casuística apresentada, no grupo ENH moderado/grave, houve predominância de indivíduos com renda familiar menor que um salário mínimo, representando 78,6% da amostra, porém não foi estatisticamente significante.

Mais da metade dos pacientes eram procedentes de Teresina e residiam em área urbana. Guerra et al encontraram que 69% dos pacientes eram procedentes da capital (27). Não houve relação da procedência e domicílio com a gravidade dos casos.

As comorbidades foram frequentes, presentes em 46,2% da amostra. Devemos considerar o fato de que, em se tratando de estudo desenvolvido em um hospital terciário, para onde são encaminhados os casos mais complicados, a alta prevalência era esperada. Não há evidências que relacionem as comorbidades como fator de risco para eritema nodoso hansênico, exceto a infecção pelo HIV, que, numa coorte realizada na Etiópia, foi considerada fator de risco, mas, como foram apenas dois pacientes, os autores recomendaram estudos maiores para confirmação (21). Na nossa casuística, houve apenas um paciente com infecção pelo HIV, o qual apresentou quadro leve.

A doença associada mais prevalente foi a diabetes melitus, doença que pode ser descompensada e até mesmo causada pelo uso crônico de corticosteroides sistêmicos, os quais constituem uma das principais drogas no arsenal terapêutico das reações hansênicas. Não houve associação entre a presença de comorbidades e a gravidade do ENH.

O grau 2 de incapacidade foi encontrado em 38,5% da amostra, valor bem mais alto que o identificado em outro estudo, também hospitalar, realizado no Brasil, que foi de 3,4% (27). Existe certo grau de confusão na literatura quanto às terminologias utilizadas para descrever as incapacidades, já que muitos estudos consideram os graus 1 e 2 sob a nomenclatura de comprometimento da função nervosa (*nerve function impairment* – NFI). Se considerarmos os graus 1 e 2 da nossa amostra, identificamos que 92,3% dos indivíduos apresentaram comprometimento da função nervosa, bem superior à taxa encontrada em um estudo multicêntrico (25), que foi de 51,3%, e em um estudo no Nepal, que foi de 66% (20). As incapacidades normalmente antecedem o diagnóstico de hanseníase e/ou são decorrentes dos episódios reacionais. Esses dados sugerem, portanto, que o Piauí deve investir mais na capacitação dos profissionais de saúde para que o diagnóstico da hanseníase seja o mais precoce possível e para que as reações hansênicas sejam tratadas prontamente, inclusive nas Unidades Básicas de Saúde, prevenindo assim as incapacidades.

Como o grau 2 de incapacidade geralmente indica diagnóstico tardio da hanseníase e como os indivíduos diagnosticados tardiamente são mais propensos a apresentar as formas multibacilares da doença, nas quais pode se manifestar o eritema nodoso hansênico, foi levantada a hipótese de associação entre o grau 2 de incapacidade e a gravidade do ENH, mas não foi confirmada.

Em consonância com a literatura (58)(27)(25), a maioria dos indivíduos cuja forma clínica foi identificada, apresentavam a forma virchowiana, considerada um fator de risco para desenvolvimento de eritema nodoso hansênico (20). Do grupo moderado/grave, 72,7% dos pacientes eram virchowianos, sugerindo associação dessa forma com a gravidade do eritema nodoso hansênico, no entanto, essa hipótese não foi comprovada.

Importante destacar a limitação de que seis pacientes não tiveram a forma clínica identificada, pois não havia informações suficientes no prontuário. Tal fato acontece porque os pacientes, ao serem encaminhados para serviço de referência, na maior parte das vezes, não recebem cópias dos prontuários das Unidades Básicas de Saúde, onde foram diagnosticados. Além disso, os exames complementares, como anatomopatológico e baciloscopia, não são de fácil acesso na rede pública de saúde, sendo utilizada apenas a classificação operacional na maioria dos casos diagnosticados nos serviços de atenção primária.

A média do índice baciloscópico inicial foi 3.8, muito próximo ao encontrado em outras casuísticas (23)(25). Índice baciloscópico acima de 4 é considerado fator de risco para eritema nodoso hansênico (20). No entanto, como essa informação estava disponível no prontuário em apenas um terço dos casos, não foi possível associá-la à gravidade do ENH.

Quanto ao tratamento com poliquimioterapia (PQT), mais de 90% da amostra já o havia completado, valor mais alto que o encontrado no Brasil por um estudo multicêntrico, que foi de 72,3% (25), e que o de um estudo na Etiópia, que foi de 58,7% (36). Importante esclarecer que os estudos citados foram realizados já na vigência da recomendação atual da OMS de PQT por 12 meses.

Pouco mais da metade dos casos de ENH eram crônicos. Uma coorte, de 11 anos, encontrou valor de 62,5% (23), um estudo transversal, 33,2% (25) e um estudo caso-controle encontrou 39,1% (36). A frequência de ENH crônico no nosso estudo tende a ser elevada porque o hospital é terciário, logo recebe predominantemente pacientes com casos recorrentes ou crônicos da doença.

Cinco ou mais episódios de ENH foram referidos por 61,5% da amostra. Uma coorte, de dois anos, realizada no Brasil, encontrou mais de 4 episódios em 21,5% (59). Outra coorte, de 11 anos, realizada na Índia, identificou uma média de 3,4 episódios entre os pacientes que apresentaram múltiplos episódios de ENH agudo e de 2,8 entre os que apresentaram ENH crônico (23). Como nosso estudo é transversal, não podemos comparar com esses resultados. O número de episódios não se associou à gravidade dos casos.

O tratamento mais utilizado antes da consulta foi a combinação de talidomida com corticoide oral, em 50% dos casos. Um estudo semelhante, realizado no Brasil (27), identificou uso combinado de talidomida e corticoide oral em 19%, na Colômbia essa combinação foi utilizada em 11% (18) e um estudo multicêntrico a encontrou em apenas 2,9% dos casos (25).Talidomida isolada foi o segundo tratamento mais utilizado, em 30,8% dos casos. No estudo multicêntrico mencionado acima, terapia única com talidomida foi identificada apenas em 14,8% de todos os casos, porém, no centro localizado no Brasil, essa frequência foi bem mais alta, de 78,7%. Já na Colômbia, 72,1% dos pacientes receberam apenas talidomida.

O tratamento do ENH varia muito de acordo com o centro estudado e com o país. A talidomida, principal medicação utilizada no Brasil, não é disponível na Etiópia nem nas Filipinas, durante um tempo foi proibida na Índia e seu uso é bem restrito no Nepal. Tem grande eficácia no manejo do eritema nodoso hansênico, mas não nos quadros de ENH necrotizante, neurite, orquiepididimite, irite, nefrite, mão e pé reacional, quando se faz necessário o uso de corticosteroides sistêmicos. Além disso, por ser teratogênica, é muito mais utilizada nos homens. No Brasil, o seu uso é permitido em mulheres em idade fértil, após avaliação médica com exclusão de gravidez através de método sensível e mediante a comprovação de utilização de, no mínimo, dois métodos efetivos de contracepção, sendo pelo menos um método de barreira (60). Os corticoides orais são geralmente a primeira escolha nos locais onde a talidomida não é permitida, mas sabemos que seu uso crônico pode acarretar muitos efeitos colaterais, dentre eles a imunossupressão, a qual pode ser causa de morte nos pacientes com ENH (43). Por conta disso, a talidomida é a droga de primeira escolha no hospital do estudo.

Quando associamos o tratamento que vinha sendo utilizado no momento da consulta com a gravidade, percebemos que 72,7% do grupo moderado/grave precisaram de talidomida associado a corticoide oral, enquanto no grupo leve esse valor foi de 41,7%, no entanto, essa diferença não foi estatisticamente significante.

Na tentativa de identificar algum fator desencadeante das reativações do eritema nodoso hansênico, 61,5% dos pacientes apontaram a parada abrupta do tratamento. A talidomida é fornecida pelo Sistema Único de Saúde mediante Notificação de Receita de talidomida e Termo de Responsabilidade/Esclarecimento. A Notificação deve ser assinada por um médico inscrito no CRM e na Vigilância Sanitária, tem validade de 20 dias e a quantidade de medicamento prescrita não pode ser superior ao necessário para um mês de tratamento (60). Sendo assim, o paciente deve ser avaliado mensalmente para que não haja interrupção inapropriada do tratamento. Acredita-se que dificuldade de marcação das consultas de retorno, dificuldade financeira de se deslocar até o hospital, principalmente entre os pacientes procedentes de outras cidades, e o não entendimento pelo paciente do caráter crônico da doença possam ser as causas dessas interrupções, mas comprová-las foge do escopo desse estudo.

Dentre os que identificaram a parada da medicação como a causa do surto, a maior parte referiu que com menos de uma semana sem tratamento já se iniciaram as manifestações de eritema nodoso. Fica claro, portanto, que otimizar o acesso dos pacientes às medicações é primordial para o manejo adequado da doença.

A dose mais usual de talidomida foi 100 mg/dia, em 65,4%, semelhante ao encontrado na Colômbia, 74%. Embora todos os pacientes do estudo apresentassem doença em atividade, a conduta mais adotada foi a manutenção da dose de talidomida, pois a maior parte dos pacientes desenvolveu o surto apenas quando interrompeu o uso da medicação, isto é, estava sem nenhuma manifestação clínica da doença quando em uso da dose anteriormente prescrita.

A pontuação obtida na escala ENLIST ENL concordou com a opinião da médica coordenadora do ambulatório, especialista em hanseníase, demonstrando sua correlação com a experiência clínica. Desse modo, sugerimos que a escala seja divulgada para os médicos residentes e demais profissionais de saúde do setor de Dermatologia, para que possa ser utilizada em novos estudos, inclusive coortes, já que também pode ser utilizada para padronizar a evolução dos pacientes.

Esse estudo apresentou algumas limitações, sendo a principal delas a amostra reduzida. Isso aconteceu por três fatores: o acesso ao hospital é restrito, pois o paciente deve ser encaminhado por uma UBS e aguardar vaga na fila da Central de Regulação do Estado; o ambulatório de hanseníase é recente, existe há quatro anos, ocorre apenas uma vez por semana e atende pacientes predominantemente crônicos, de modo que cada paciente demora muito para ter alta e abrir vaga para paciente novo; os pacientes só

poderiam participar se estivessem com eritema nodoso em atividade, já que desejávamos aplicar a escala de gravidade. Outra limitação, no tocante à correlação de características clinico-epidemiológicas com a gravidade, foi a entrada do paciente apenas uma vez, tendo em vista que um mesmo paciente pode apresentar quadro leve e grave em diferentes momentos. Esse fator, no entanto, não comprometeu o objetivo principal do estudo, que foi descrever o perfil dos pacientes atendidos.

6. PERSPECTIVAS

Considerando a utilidade da escala de gravidade ENLIST ENL para a padronização de condutas no eritema nodoso hansênico, bem como para a realização de novas pesquisas, sua divulgação entre os profissionais de saúde deve ser priorizada, principalmente no Hospital Universitário, que é um hospital escola.

A realização de estudos com maior número de pacientes, inclusive nos outros dois centros de referência do estado, Hospital Getúlio Vargas e Centro Maria Imaculada, para que possamos traçar o perfil clinico-epidemiológico dos pacientes com eritema nodoso hansênico no estado do Piauí.

Realização de estudo de coorte para identificação de fatores de risco para o desenvolvimento do ENH na população local.

7. CONCLUSÕES

Esse estudo se propôs a descrever as características clinico-epidemiológicas dos pacientes com eritema nodoso hansênico em atividade atendidos em um hospital terciário, classificando-os, quanto à gravidade, utilizando a primeira escala validada, a ENLIST ENL. Além disso, tentamos identificar algum fator de associação à gravidade dos casos. Para isso, adotamos delineamento transversal, observacional, no qual foram envolvidos 26 pacientes.

O perfil sociodemográfico encontrado foi de paciente do sexo masculino, em idade economicamente ativa, pardo, com baixa escolaridade, baixa renda familiar, residente na área urbana de Teresina, de acordo com a maior parte dos estudos publicados. A frequência de algum grau de incapacidade foi mais elevada que a da literatura, indicando que, no Piauí, o diagnóstico da hanseníase e o tratamento dos episódios reacionais devem ser mais precoces. A forma virchowiana foi a mais frequente, mas uma parcela dos pacientes não teve forma clínica identificada por ausência de informações suficientes, o que já era esperado, tendo em vista que nas UBS, de onde os pacientes são encaminhados, geralmente não se faz a classificação de Ridley-Jopling. A maior parte dos pacientes já completou a PQT há mais de um ano, já apresentou ENH e tem casos crônicos ou recorrentes, com múltiplos episódios, necessitando de tratamento prolongado. A principal droga utilizada foi a talidomida, isolada ou associada a corticoide sistêmico. Suspensão abrupta do tratamento foi considerada a causa das exacerbações pela maioria dos indivíduos.

Seguindo a escala de gravidade ENLIST ENL, a principal manifestação clínica do eritema nodoso hansênico foram nódulos cutâneos, eritematosos e/ou dolorosos, em quantidade acima de onze. As lesões complexas, no entanto, não foram incomuns. A dor também foi muito frequente, encontrada em mais de 80% dos pacientes, por isso a analgesia deve ter atenção especial na conduta dos episódios. O número de 11 ou mais lesões cutâneas e mais de 3 regiões do tegumento acometidas foram associadas à gravidade dos casos, pois obtiveram significância estatística, portanto foram as variáveis mais importantes da escala ENLIST ENL.

Não encontramos associação estatística entre as demais variáveis sociodemográficas e clínicas com a gravidade dos casos, mas são necessários estudos com maior número de indivíduos para uma melhor avaliação.

Ressaltamos que esse foi o primeiro estudo realizado no Brasil a utilizar a escala de gravidade do Eritema Nodoso Hansênico ENLIST ENL, após sua validação. Como é a única validada, deve ser utilizada nos centros especializados em hanseníase em todo o país.

REFERÊNCIAS

1. Santos DF dos, Mendonça MR, Antunes DE, Sabino EFP, Pereira RC, Goulart LR, et al. Revisiting primary neural leprosy: Clinical, serological, molecular, and neurophysiological aspects. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(11):1–14.
2. Lastoria JC, Abreu MAMM de. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects – Part 1*. An Bras Dermatol. 2014;89(2):205–18.
3. Saúde S de V em, Saúde M da. Caracterização da situação epidemiológica da hanseníase e diferenças por sexo, Brasil, 2012-2016. Bol epidemiológico. 2018;49(4):0–11.
4. Silva CLM, Fonseca SC, Kawa H, Palmer DDOQ. Spatial distribution of leprosy in Brazil: A literature review. Rev Soc Bras Med Trop. 2017;50(4):439–49.
5. WHO. Global leprosy update, 2016: accelerating reduction of disease burden. Weekly epidemiological record. 2017;501–20.
6. WHO. Global leprosy strategy 2016–2020: accelerating towards a leprosy-free world. [Internet]. World Health Organization. 2016. 34 p. Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs101/en/
7. Registro ativo: número e percentual, casos novos de hanseníase: número,taxa e percentual, faixa etária, classificação operacional, sexo, grau de incapacidade, contatos examinados, por estados e regiões, Brasil, 2016 [Internet]. SINAN/Secretaria de Vigilância em Saúde-Ministério da Saúde. 2017 [cited 2018 Feb 12]. Available from: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/julho/11/Tabela Geral_12016.pdf
8. Ridley D, Jopling W. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. Int J Lepr Other Mycobacterium Dis. 1966;34(3):255–73.
9. Gaschignard J, Grant AV, Thuc N Van, Orlova M, Cobat A, Huong NT, et al. Pauci- and Multibacillary Leprosy: Two Distinct, Genetically Neglected Diseases. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(5):1–20.
10. Lastoria JC, Abreu MAMM de. Leprosy: a review of laboratory and therapeutic aspects-part 2. An Bras Dermatol. 2014;89(3):389–403.
11. Eichelmann K, González-González SE, Salas-Alanis JC, Ocampo-Candiani J. Leprosy . An Update : Definition , Pathogenesis , Classification , Diagnosis , and Treatment. Actas Dermosifiliogr. 2013;104(7):554–63.

12. WHO. WHO Expert Comittee on leprosy. World Health Organ Tech Rep Ser. 1988;768:1–51.
13. Ministério da Saúde. Diretrizes para a vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional. [Internet]. Ministério da Saúde. 2016. 58 p. Available from: http://lproweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/cgvs/usu_doc/diretrizes_hanseniase.pdf
14. Penna GO, Bührer-Sékula S, Kerr LRS, Stefani MM de A, Rodrigues LC, de Araújo MG, et al. Uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazil (U-MDT/CT-BR): Results of an open label, randomized and controlled clinical trial, among multibacillary patients. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(7):1–19.
15. Kahawita IP, Walker SL, Lockwood DNJ. Leprosy type 1 reactions and erythema nodosum leprosum. An Bras Dermatol. 2008;83(1):75–82.
16. Kamath S, Vaccaro SA, Rea TH, Ochoa MT. Recognizing and managing the immunologic reactions in leprosy. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2014;71(4):795–803. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.034
17. Sharma N, Koranne RV, Mendiratta V SR. A study of leprosy reaction in a tertiary hospital in Delhi. J Dermatol. 2004;31(11):898–903.
18. Nova J, Sánchez G. Reacciones por lepra en un centro de referencia nacional en Colombia. Biomédica [Internet]. 2013;33(1):99–106. Available from: http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/582
19. Mowla MR, Ara S, Mizanur Rahman AFM, Tripura SP, Paul S. Leprosy reactions in postelimination stage: the Bangladesh experience. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2017;31(4):705–11.
20. Manandhar R, LeMaster JW, Roche PW. Risk factors for erythema nodosum leprosum. Int J Lepr. 1999;67(3):270–8.
21. Saunderson P, Gebre S, Byass P. ENL reactions in the multibacillary cases of the AMFES cohort in central Ethiopia: incidence and risk factors. Lepr Rev. 2000;71(3):318–24.
22. Kumar B, Dogra S, Kaur I. Epidemiological characteristics of leprosy reactions: 15 years experience from north India. Int J Lepr Other Mycobacterium Dis. 2004;72(2):125–33.
23. Pocaterra L, Jain S, Reddy R, Muzaffarullah S, Torres O, Suneetha S, et al. Clinical

course of erythema nodosum leprosum: An 11-year cohort study in Hyderabad, India. Am J Trop Med Hyg. 2006;74(5):868–79.

24. Voorend CGN, Post EB. A Systematic Review on the Epidemiological Data of Erythema Nodosum Leprosum, a Type 2 Leprosy Reaction. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(10):e2440.
25. Walker SL, Balagon M, Darlong J, Doni SN, Hagge DA, Halwai V, et al. ENLIST 1: An International Multi-centre Cross-sectional Study of the Clinical Features of Erythema Nodosum Leprosum. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(9):1–14.
26. Nery J, Vieira L, Matos H de, Gallo M, Sarno E. Reactional states in multibacillary hansen disease patients during multidrug therapy. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1998;40(6):363–70.
27. Guerra JG, Penna GO, Castro LCM De, Martelli CMT, Stefani MMA, Costa MB. Erythema nodosum leprosum case series report: clinical profile, immunological basis and treatment implemented in health services. Rev Soc Bras Med Trop. 2004;37(5):384–90.
28. Putinatti MS de MA, Lastória JC, Padovani CR. Prevention of repeated episodes of type 2 reaction of leprosy with the use of thalidomide 100 mg/day. An Bras Dermatol. 2014;89(2):266–72.
29. Chandler DJ, Hansen KS, Mahato B, Darlong J, John A, Lockwood DNJ. Household Costs of Leprosy Reactions (ENL) in Rural India. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2015;9(1):1–13. Available from: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0003431
30. Arora M, Katoch K, Natrajan M, Kamal R, Yadav VS. Changing profile of disease in leprosy patients diagnosed in a tertiary care centre during years 1995-2000. Indian J Lepr. 2008;80(3):257–65.
31. Kahawita IP, Lockwood DNJ. Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2008;102(4):329–37.
32. Martiniuk F, Giovinazzo J, Tan AU, Shahidullah R, Haslett P, Kaplan G, et al. Lessons of leprosy: The emergence of TH17 cytokines during type II reactions (ENL) is teaching us about T-cell plasticity. J Drugs Dermatology. 2012;11(5):626–30.
33. Vijendran P, Verma R, Vasudevan B, Mitra D, Badad A, Neema S. Rare atypical presentations in Type 2 lepra reaction: A case series. Int J Dermatol. 2014;53(3):323–6.

34. Kothiwala SK, Khandpur S, Singh MK. Erythema nodosum leprosum on glans penis: unusual manifestation of common diseaseNo Title. Int J Dermatol. 2015;54(9):1060–3.

35. Rathinam SR, Khazaei HM, Job CK. Histopathological study of ocular erythema nodosum leprosum and post-therapeutic scleral perforation: A case report. Indian J Ophthalmol. 2008;56(5):417–9.

36. Negera E, Walker SL, Girma S, Doni SN, Tsegaye D, Lambert SM, et al. Clinico-pathological features of erythema nodosum leprosum: A case-control study at ALERT hospital, Ethiopia. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2017;11(10):1–13. Available from: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0006011

37. Guerra J, Penna G, de Castro L, Martelli C, Stefani M. Erythema nodosum leprosum: clinical and therapeutic up-date [Internet]. Vol. 77, An Bras Dermatol. 2002. p. 389–407. Available from: http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Erythema+Nodosum+Leprosum:+clinical+and+therapeutic+up-date#0

38. Massone C, Belachew WA, Schettini A. Histopathology of the lepromatous skin biopsy. Clin Dermatol [Internet]. 2015;33(1):38–45. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.10.003

39. Valente; M do S da S, Vieira JLF. Thalidomide used by patients with erythema nodosum leprosum. Rev Soc Bras Med Trop [Internet]. 2010;43(2):201–4. Available from: http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822010000200019

40. Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, Cohn ZA, Kaplan G. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. J Exp Med [Internet]. 1991;173(3):699–703. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1997652

41. Haslett PAJ, Roche P, Butlin CR, Macdonald M, Shrestha N, Manandhar R, et al. Effective Treatment of Erythema Nodosum Leprosum with Thalidomide Is Associated with Immune Stimulation. J Infect Dis [Internet]. 2005;192(12):2045–53. Available from: https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/498216

42. Mahajan VK, Chauhan PS, Sharma NL, Sharma AL, Mehta KS. Severe vasculonecrotic erythema nodosum leprosum following thalidomide withdrawal without tapering doses: do we have something unusual? Brazilian J Infect Dis [Internet]. 2011;15(1):90–1. Available from:

http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1413867011701489

43. Walker SL, Lebas E, Doni SN, Lockwood DNJ, Lambert SM. The Mortality Associated with Erythema Nodosum Leprosum in Ethiopia: A Retrospective Hospital-Based Study. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8(3).
44. Kaur I, Dogra S, Narang T, De D. Comparative efficacy of thalidomide and prednisolone in the treatment of moderate to severe erythema nodosum leprosum: A randomized study. Australas J Dermatol. 2009;50(3):181–5.
45. Lambert SM, Nigusse SD, Alembo DT, Walker SL, Nicholls PG, Idriss MH, et al. Comparison of Efficacy and Safety of Ciclosporin to Prednisolone in the Treatment of Erythema Nodosum Leprosum: Two Randomised, Double Blind, Controlled Pilot Studies in Ethiopia. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2016;10(2):1–18. Available from: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0004149
46. 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. Brazilian J Med Biol Res. 2007;40:243–8.
47. Santos JRS, Vendramini DL, Nery JA da C, Avelleira JCR. Etanercept in erythema nodosum leprosum. An Bras Dermatol. 2017;92(4):575–7.
48. Walker SL, Knight KL, Pai V V, Nicholls PG, Alinda M, Butlin CR, et al. The development of a severity scale for Erythema Nodosum Leprosum – the ENLIST ENL severity scale. Lepr Rev. 2016;87:332–46.
49. Feuth M, Brandsma JW, Faber WR, Bhattarai B, Feuth T, Anderson AM. Erythema nodosum leprosum in Nepal: a retrospective study of clinical features and response to treatment with prednisolone or thalidomide. Lepr Rev. 2008;79(3):254–69.
50. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF. Arthritis Care Res. 2011;63(SUPPL. 11):240–52.
51. Walker SL, Sales AM, Butlin CR, Shah M, Maghanoy A, Lambert SM, et al. A leprosy clinical severity scale for erythema nodosum leprosum: An international, multicentre validation study of the ENLIST ENL Severity Scale. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(7):1–14.
52. Santos VS, de Matos AMS, de Oliveira LSA, de Lemos LMD, Gurgel RQ, Reis

FP, et al. Clinical variables associated with disability in leprosy cases in northeast Brazil. J Infect Dev Ctries. 2015;9(3):232–8.

53. Nobre ML, Illarramendi X, Dupnik KM, Hacker M de A, Nery JA da C, Jerônimo SMB, et al. Multibacillary leprosy by population groups in Brazil: Lessons from an observational study. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(2):1–14.
54. Kerr-Pontes LRS, Montenegro ACD, Barreto ML, Werneck GL, Feldmeier H. Inequality and leprosy in Northeast Brazil: An ecological study. Int J Epidemiol. 2004;33(2):262–9.
55. Kerr-Pontes LRS, Barreto ML, Evangelista CMN, Rodrigues LC, Heukelbach J, Feldmeier H. Socioeconomic, environmental, and behavioural risk factors for leprosy in North-east Brazil: Results of a case-control study. Int J Epidemiol. 2006;35(4):994–1000.
56. Insituto Brasileiro de Geografia e Estatstica. Sinopse do Censo demográfico 2010 [Internet]. 2011. Available from: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv49230.pdf
57. Cunha MHCM da, Xavier MB, Pires CA, Oliveira MS de. Episódios reacionais hansênicos: estudo de fatores relacionados com adesão ao tratamento em uma unidade de referência. Hansenol Int. 2013;38(1–2):61–7.
58. Nabarro LE, Aggarwal D, Armstrong M, Diana NJ Lockwood. Administración de esteroides y talidomida para el control del eritema nodoso leproso durante 17 años en el hospital para enfermedades tropicales de Londres. Rev Leprol. 2016;30(6):597–609.
59. Nery JAC, Vieira LMM, Matos HJ de, Gallo MEN, Sarno EN. Reactional States in multibacilary Hansen disease patients during Multidrug Therapy. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1998;40(6):363–70.
60. Ministério da Saúde, Sanitária AN de V. RESOLUÇÃO Nº 11, DE 22 DE MARÇO DE 2011 [Internet]. 2011 [cited 2018 Mar 14]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0011_21_03_2011.html

APÊNDICE

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

ITEM		pontos				
		0	1	2	3	pontos
1	**Escala visual analógica de dor (mm)**	0	1-39	40-69	70-100	
2	**Febre**	ausente (37.5 ou menos)	Sem febre agora, mas história de febre nos últimos 7 dias	37.6-38.5	Acima de 38.6	
3	**Número de lesões de ENH**	ausente	1-10	11-20	Mais de 21	
4	**Inflamação das lesões cutâneas**	ausente	Eritematosas	dolorosas	complexas	
5	**Extensão das lesões cutâneas**	0	1-2 regiões	3-4 regiões	5-7 regiões	
6	**Edema periférico**	ausente	1 local entre mãos, pés ou face	2 locais	Edema nos 3 locais	
7	**Dor óssea**	ausente	Presente, mas não limita atividades	Atrapalha o sono ou as atividades	Incapacitante	
8	**Artrite e/ ou dactilite**	ausente	Presente, mas não limita atividades	Atrapalha o sono ou as atividades	Incapacitante	
9	**Linfadenopatia**	ausente	aumentados	Dor ou sensibilidade	Dor ou sensibilidade em dois ou mais grupos	
10	**Neurite**	ausente	Ausente se distração	Presente mesmo com a distração	Retira membro ao exame	
	TOTAL					

GRUPO:

- 1. ENH com surto LEVE (ATÉ 8 PONTOS)
- 2. ENH com surto MODERADO/GRAVE (≥ 9 PONTOS)

SEXO:

- MASCULINO
- FEMININO

IDADE:

- 18 A 30 ANOS
- 31 A 49 ANOS
- 50 ANOS OU MAIS

ESCOLARIDADE:

- ANALFABETO
- FUNDAMENTAL INCOMPLETO
- FUNDAMENTAL COMPLETO
- MÉDIO INCOMPLETO

- MÉDIO COMPLETO
- SUPERIOR INCOMPLETO
- SUPERIOR COMPLETO

RAÇA AUTODECLARADA

- BRANCO
- PARDO
- PRETO
- INDIO
- AMARELO

RENDA FAMILIAR:

- MENOS DE 1 SALÁRIO MÍNIMO
- ENTRE 1 E 3 SALÁRIOS MÍNIMOS
- MAIOR QUE 3 SALÁRIOS MÍNIMOS

PROCEDÊNCIA

- TERESINA
- INTERIOR DO ESTADO
- OUTROS ESTADOS:

DOMICÍLIO

- ÁREA URBANA
- ÁREA RURAL

CO-MORBIDADES: SIM NÃO

- HAS
- DM
- DISLIPIDEMIA
- OBESIDADE
- OUTRAS:

INCAPACIDADE FÍSICA

- GRAU 0
- GRAU 1
- GRAU 2

TABAGISMO

- SIM
- NÃO

ETILISMO

- SIM
- NÃO

HISTÓRIA FAMILIAR DE HANSENÍASE

- SIM
- NÃO

TIPO DE HANSENÍASE NA FAMILIA

- PAUCIBACILAR
- MULTIBACILAR

CICATRIZ DE BCG

- SIM
- NÃO

FORMA CLÍNICA:

- MHBB
- MHBV
- MHV

ÍNDICE BACILOSCÓPICO INICIAL:

PERÍODO DO TRATAMENTO (PQT):

- EM TRATAMENTO
- TÉRMINO DO TRATAMENTO HÁ MENOS DE 1 ANO
- TÉRMINO ENTRE 1 E 3 ANOS
- TÉRMINO HÁ MAIS DE 3 ANOS

HISTÓRICO DE ENH:

- SIM
- NÃO

CLASSIFICAÇÃO TEMPORAL DO ENH?

- AGUDO (UM ÚNICO EPISÓDIO HÁ MENOS DE 24 SEMANAS)
- RECORRENTE (EPISÓDIO SUBSEQUENTE APÓS PARADA DO TRATAMENTO PARA ENH POR 28 DIAS OU MAIS)
- CRÔNICO (MAIS DE 24 SEMANAS DE DURAÇÃO, COM TRATAMENTO PRATICAMENTE CONTÍNUO PARA ENH; SE PAUSA, INFERIOR A 27 DIAS)

QUANTOS EPISÓDIOS DE ENH JÁ TEVE?

- 2
- 3
- 4
- 5 OU MAIS

QUAL TRATAMENTO DE ENH ESTÁ USANDO NO MOMENTO?

- TALIDOMIDA
- CORTICOIDE ORAL
- CLOFAZIMINA
- OUTRO IMUNOSSUPRESSOR (QUAL?)

QUAL DOSE DE TALIDOMIDA ESTAVA EM USO ANTES DESSA EXACERBAÇÃO?

- NÃO ESTAVA EM USO
- 50 MG/DIA
- 100 MG/DIA
- 200 MG/DIA
- 300 MG/DIA
- 400 MG/DIA

QUAL DOSE DE CORTICOIDE ESTAVA EM USO ANTES DESSA EXACERBAÇÃO (APROXIMADAMENTE)?

- Até 0,5 MG/KG/DIA
- De 0,5 a 1 MG/KG/DIA
- MAIS DE 1 MG/KG/DIA

RELACIONA MOTIVO AO SURTO: SIM NÃO

- PARADA DA MEDICAÇÃO
- INFECÇÃO
- GRAVIDEZ
- ESTRESSE EMOCIONAL
- INÍCIO DE NOVA MEDICAÇÃO

- OUTROS:

SE PARADA DE MEDICAÇÃO, QUANTO TEMPO SEM O REMÉDIO

- MENOS DE UMA SEMANA
- ENTRE UMA E DUAS SEMANAS
- ENTRE DUAS SEMANAS E UM MÊS
- MAIS DE UM MÊS

QUAL A CONDUTA TOMADA NA CONSULTA

- AUMENTO DE DOSE DA TALIDOMIDA
- MANUTENÇÃO DA DOSE DE TALIDOMIDA
- AUMENTO DE DOSE DE CORTICOIDE
- INICIO DE TALIDOMIDA
- INICIO DE CORTICOIDE
- INICIO DE CLOFAZIMINA
- INICIO DE OUTRO IMUNOSSUPRESSOR? QUAL?

COMO O MÉDICO ESPECIALISTA CLASSIFICA SUBJETIVAMENTE A REAÇÃO

- ERITEMA NODOSO LEVE
- ERITEMA NODOSO MODERADO/GRAVE

ANEXO

UFPI - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: A validação da expressão de CD64 nos neutrófilos de pacientes com eritema nodoso hansênico como marcador de gravidade dessa reação

Pesquisador: CAROLINE BAIMA DE MELO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 63165516.4.0000.8050

Instituição Proponente: Fundação Oswaldo Cruz

Patrocinador Principal: FUNDACAO OSWALDO CRUZ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.901.500

UFPI - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO

Continuação do Parecer: 1.901.500

Ausência	tcleok.pdf	16/01/2017 22:56:30	CAROLINE BAIMA DE MELO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetodefinitivo.docx	16/01/2017 22:56:03	CAROLINE BAIMA DE MELO	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

TERESINA, 30 de Janeiro de 2017

Assinado por:
Ione Maria Ribeiro Soares Lopes
(Coordenador)