



**FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO
PIAUÍ
INSTITUTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO PARNAÍBA
COORDENAÇÃO DO CURSO DE MEDICINA**

**DJALMA ARAÚJO LUZ JUNIOR
RODRIGO SOARES E SILVA**

**REAÇÕES HANSÊNICAS DURANTE E/OU APÓS O TRATAMENTO:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

**PARNAÍBA-PI
2019**

DJALMA ARAÚJO LUZ JUNIOR
RODRIGO SOARES E SILVA

REAÇÕES HANSÊNICAS DURANTE E/OU APÓS O TRATAMENTO:
REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
FAHESP/IESVAP, na disciplina de
Trabalho de Conclusão de Curso III como
requisito final para obtenção do Grau de
Bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof. Renata Paula Lima
Beltrão

PARNAÍBA-PI

2019

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária
Lygia Conceição Leitão Teixeira CRB-3/619

Silva, Rodrigo Soares e; Luz Junior, Djalma Araujo

S586r

Reações hansenicas durante e/ou após o tratamento
: revisão sistêmica / Rodrigo Soares e Silva; Djalma
Araujo Luz Junio . - Parnaíba.- 2019.
00 f. : il.

Monografia apresentada ao Instituto de
Educação Superior do Vale do Parnaíba – IESVAP,
Parnaíba-PI, para graduação em Medicina,2019.

Orientador: Prof.^a Especialista Renata Paula
Lima Beltrão.

1.Hanseniose. I. Título.

CDU 616-002.73

DJALMA ARAÚJO LUZ JUNIOR
RODRIGO SOARES E SILVA

REAÇÕES HANSÊNICAS DURANTE E/OU APÓS O TRATAMENTO:
REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
FAHESP/IESVAP, na disciplina de
Trabalho de Conclusão de Curso III como
requisito final para obtenção do Grau de
Bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof. Renata Paula Lima
Beltrão

Banca Examinadora:

Renata Paula Lima Beltrão(ORIENTADORA)
Docente da FAHESP/IESVAP

Yuri Dias Macedo Campelo
Docente da FAHESP/IESVAP

Ana Paula Pierre de Souza
Docente da FAHESP/IESVAP

Parnaíba, ____ de maio de 2019

Reações hansênicas durante e/ou após o tratamento: revisão sistemática.

Rodrigo Soares e Silva¹.

Djalma Araújo Luz Junior².

Resumo: Reações hansênicas constituem um possível importante evento que ocorre durante ou após o tratamento da hanseníase, e cursa com piora das lesões neurológicas e dermatológicas e conseqüentemente aumento das incapacidades. Há basicamente dois tipos de reações, denominada reação tipo 1, que ocorre em pacientes com imunidade preservada ao *Mycobacterium leprae* e o tipo 2, em pacientes com imunidade pouco preservada ou ausente. O objetivo do presente trabalho consiste em realizar um levantamento das reações hansênicas desencadeadas durante e/ou após o tratamento. Realizou-se para tal, uma revisão sistemática usando as bases de dados PUBMED, BIREME e SCIELO. Incluiu-se apenas relato de casos no presente estudo, considerando-os apenas nos últimos 10 anos. A literatura aponta que as manifestações mais comuns de reação hansênica estão relacionadas ao aparecimento de placas eritematosas e eritema nodoso. Foi observado em todos os casos, a exacerbação da neuropatia hansênica. Nos estudos analisados referentes às reações hansênicas tipo 1, os pacientes manifestaram sintomas atípicos como bradicardia, síncope, tensão musculoesquelética cervical; enquanto nos estudos em que se referiam às reações hansênicas tipo 2, foi observado psicose, trombose venosa profunda, linfadenopatia cervical tuberculoide e a diminuição do lúmen vascular. Com base nas pesquisas realizadas, observou-se que como classicamente disposto na literatura as reações hansênicas exacerbam o quadro sintomatológico da hanseníase. É importante ressaltar que sintomas atípicos muitas vezes não são relatados e podem surgir como danos musculares e vasculares, como trombose venosa profunda e na tenossinovite. É necessário que mais estudos sobre a temática em questão sejam desenvolvidos tendo-se em vista a frequente epidemiologia e a gravidade dos quadros desenvolvidos.

Palavras-chave: hanseníase, tratamento farmacológico, sintomas afetivos, relato de caso, *Mycobacterium leprae*.

Abstract: Leprosy reactions constitute a possible important event that occurs during or after leprosy treatment, and results in worsening of neurological and dermatological lesions and, consequently, an increase in disability. There are basically two types of reactions, called the type 1 reaction, which occurs in patients with preserved immunity to *Mycobacterium leprae* and type 2, in patients with poorly preserved or absent immunity. The objective of the present study is to perform a survey of leprosy reactions during and / or after treatment. A systematic review was carried out using the PUBMED, BIREME and SCIELO databases. Only case reports were included in the present study, considering them only in the last 10 years. The literature indicates that the most common manifestations of leprosy reaction are related to the appearance of erythematous plaques and erythema nodosum. In all cases, the exacerbation of leprosy neuropathy was observed. In the analyzed studies referring to leprosy type 1 reactions, the patients manifested atypical symptoms such as bradycardia, syncope, cervical musculoskeletal tension; while in studies referring to type 2 leprosy reactions, psychosis, deep venous thrombosis, tuberculoid cervical lymphadenopathy and decreased vascular lumen were observed. Based on the research carried out, it was observed that as classically disposed in the literature the leprosy reactions exacerbate the symptoms of leprosy. It is important to note that atypical symptoms are often not reported and may arise as muscle and vascular damage, such as deep venous thrombosis and tenosynovitis. It is necessary that more studies on the subject in question be developed taking into account the frequent epidemiology and the seriousness of the developed frameworks.

Keywords: *leprosy, drug therapy, affective symptoms, case reports, Mycobacterium leprae.*

1. Discente do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí, FAHESP; Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba, IESVAP, Parnaíba – PI, Brasil
2. Discente do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí, FAHESP; Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba, IESVAP, Parnaíba – PI, Brasil

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	6
OBJETIVOS.....	8
Geral.....	8
Específicos.....	8
REFERENCIAL TEÓRICO.....	9
METODOS.....	13
Critérios de elegibilidade.....	13
Fontes de informação	13
Pesquisa	13
Seleção dos estudos	13
Análise de dados.....	14
ARTIGO ORIGINAL.....	15
CONCLUSÃO.....	23
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA.....	24
APÊNDICE.....	27
ANEXOS.....	28

INTRODUÇÃO

Conhecida antigamente com lepra, a hanseníase é uma doença infecciosa causada pela bactéria *Mycobacterium leprae* (ML) ou bacilo de Hansen. Foi identificada no ano de 1873 pelo cientista Armauer Hansen. Há registros da doença há mais de 4000 anos no Egito, Índia e China (KAHAWITA et al., 2008). Classificada como hanseníase paucibacilar, com poucos ou nenhum bacilo nos exames, ou multibacilar, com muitos bacilos. A doença tem cura, mas, se não tratada, pode deixar sequelas. Países subdesenvolvidos apresentam o maior número de casos. Em 2016, o Ministério da Saúde registrou no Brasil mais de 28.000 casos novos da doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2017; BRASIL, 2019).

A transmissão do ML se dá por meio de convivência muito próxima e prolongada com o doente da forma transmissora, chamada multibacilar, que não se encontra em tratamento, por contato com gotículas de saliva ou secreções do nariz. O toque físico não transmite a doença, sendo um fator importante a ser abordado em campanhas. O período de incubação varia de 5 a 6 meses (MENDONÇA et al., 2008; GOULART et al., 2002).

Classicamente, a hanseníase se apresenta com manchas mais claras, vermelhas ou mais escuras, que são pouco visíveis e com limites imprecisos, com alteração da sensibilidade no local associado à perda de pelos e ausência de transpiração. Quando o nervo de uma área é afetado, surgem dormência, perda de tônus muscular e retrações dos dedos, com desenvolvimento de incapacidades físicas. Nas fases agudas, podem aparecer caroços e/ou inchaços nas partes mais frias do corpo, como orelhas, mãos, cotovelos e pés (BRASIL, 2019).

A hanseníase manifesta-se, além de lesões na pele, através de lesões nos nervos periféricos. Essas lesões são decorrentes de processos inflamatórios dos nervos periféricos (neurites) e podem ser causados tanto pela ação do bacilo nos nervos como pela reação do organismo ao bacilo ou por ambas. Elas manifestam-se através de: dor e espessamento dos nervos periféricos; perda de sensibilidade nas áreas inervadas por esses nervos, principalmente nos olhos, mãos e pés; perda de força nos músculos inervados por esses nervos principalmente nas pálpebras e nos membros superiores e inferiores (BRASIL, 2012).

O tratamento é realizado através do esquema de poliquimioterapia – PQT, com os medicamentos rifampicina, dapsona e clofazimina, preconizados então pelo Ministério da Saúde do Brasil. O esquema de terapia depende se o paciente é paucibacilar ou multibacilar. A PQT além de impedir a evolução do bacilo, também o mata, levando o paciente à cura. Pacientes em tratamento não transmitem a doença, rompendo a cadeia de epidemiológica de transmissão. É importante ressaltar que quando ocorre casos de transmissão por pacientes em tratamento é devido a administração incorreta do esquema (BRASIL,2019). Quanto ao tratamento, o mesmo é gratuito e fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Varia de seis meses nas formas paucibacilares a um ano nos multibacilares, podendo ser prorrogado ou feita a substituição da medicação em casos especiais.

Apesar de apresentar eficácia, muitos pacientes, durante o tratamento ou mesmo após a alta, buscam a unidade de saúde com complicações clínicas caracterizadas por processo inflamatório, acompanhado de dor, mal-estar e, algumas vezes, piora do grau de incapacidade. As reações hansênicas são classificadas de acordo com o aparecimento dos sinais e sintomas como: reação hansênica do tipo 1 e tipo 2, sendo a tipo I ou reversa (RR) relacionada à imunidade celular, e a reação hansênica tipo II com os tipos eritema nodoso hansênico (ENH), eritema polimorfo (EP) e eritema nodoso necrotizante (ENN), com participação mais efetiva da imunidade humoral. Por vezes, essas manifestações levam o paciente a não dar continuidade ao tratamento, caracterizando o insucesso e conseqüente favorecendo o progresso da doença (LITTLE et al.,2001; RIDLEY et al.,1966; JOPLING,1970; BECK-BLEUMINK et al.,1992; KAHAWITA et al.,2008).

Diante do exposto, este estudo tem por objetivo avaliar através da análise de relatos de caso as manifestações clínicas de reações hansênicas desencadeadas pelo tratamento de hanseníase.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Realizar levantamento das reações hansênicas desencadeadas durante e/ou após o tratamento com medicação específica.

Objetivos Especificos

Conhecer a bibliografia disponível sobre a temática;

Verificar as mais frequentes apresentações clínicas das reações hansênicas;

Verificar descrições de manifestações secundárias menos típicas associadas a reações hansênicas;

REFERENCIAL TEÓRICO

A hanseníase é uma doença crônica infectocontagiosa, causada pelo agente *Mycobacterium leprae*. A doença, devido a seu fator incapacitante alto e alta magnitude, é considerada um problema de saúde pública em todo o mundo. Em 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) referenciou que 143 países reportaram 214.783 casos novos de hanseníase, o que representa uma taxa de detecção de 2,9 casos por 100 mil habitantes (BRASIL, 2018).

No Brasil, no mesmo ano, foram notificados 25.218 casos novos, perfazendo uma taxa de detecção de 12,2/100 mil habitantes. O que faz o Brasil ser classificado como de alta carga para essa doença além de ser o segundo com maior número de casos notificados (BRASIL, 2018).

O microorganismo ML acomete principalmente a pele e os nervos das extremidades do corpo e sua transmissão se dá de indivíduo a indivíduo por meio da eliminação de germes presente em gotículas de saliva, essas gotículas são então inaladas pelas mucosas do nariz do indivíduo a ser infectado. Outra forma de infecção o contato direto da pele com as feridas dos doentes, no entanto as manifestações da doença dependem muito da resposta imune do hospedeiro (OPAS, 2016).

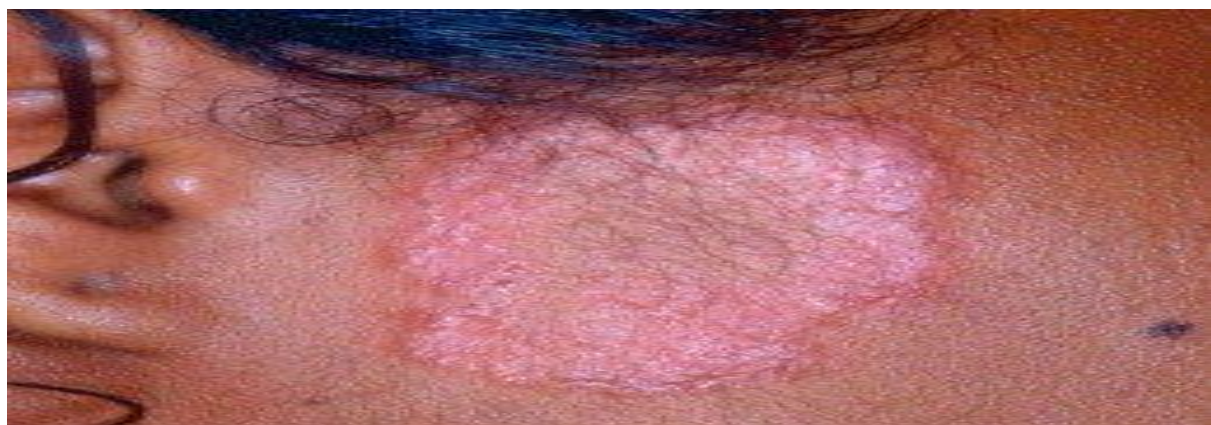
A classificação da hanseníase pode ser feita entre paucibacilar , que engloba a hanseníase indeterminada (forma inicial, evolui espontaneamente para a cura na maioria dos casos e para as outras formas da doença em cerca de 25% dos casos) e tuberculóide (forma mais benigna e localizada, ocorre em pessoas com alta resistência ao bacilo), e multibacilar, englobando hanseníase borderline ou dimorfa (forma intermediária que é resultado de uma imunidade também intermediária, maior número de lesões na pele) e virchowiana (nestes casos a imunidade é nula e o bacilo se multiplica muito, levando a um quadro mais grave) (OPAS, 2016).

Figura 1 – Hanseníase na forma indeterminada



Fonte: Sociedade Brasileira de Dermatologia(2017)

Figura 2 – Hanseníase na forma tuberculoide



Fonte: Sociedade Brasileira de Dermatologia(2017)

O tratamento da hanseníase corresponde ao esquema poliquimioterápico (PQT), utilizando os medicamentos rifampicina, dapsona e clofazimina. O tipo de esquema a ser adotado depende da apresentação da doença, paucibacilar ou multibacilar. A duração do esquema paucibacilar dura 6 meses, enquanto o multibacilar 12 meses (BRASIL, 2002).

Figura 3 – Hanseníase na forma borderline ou dimorfa



Fonte: Rima infectologia(2015)

Figura 4 – Hanseníase na forma virchowiana



Fonte: Rima Infactologia(2015)

O tratamento da hanseníase corresponde ao esquema poliquimioterápico (PQT), utilizando os medicamentos rifampicina, dapsona e clofazimina. O tipo de esquema a ser adotado depende da apresentação da doença, paucibacilar ou multibacilar. A duração do esquema paucibacilar dura 6 meses, enquanto o multibacilar 12 meses (BRASIL, 2002).

Durante o tratamento ou após a administração de todo o esquema terapêutico podem surgir agudizações onde ocorrem a piora das lesões neurológicas e logo o aumento das incapacidades, esse fenômeno é chamado de reação hansênica (WALLIS, 2010).

A reação hansênica pode ser dividida em dois tipos, 1 e 2, a reação do tipo 1 se apresenta com lesões cutâneas de aparecimento agudo, tipo placas eritemato-edematosas, bem delimitadas, ocorrem em formas clínicas dimorfas (tuberculoide-BT, dimorfo-BB, lepromatoso-BL). A reação do tipo 2 é característica dos virchovianos polares, mas virchovianos sub-polares e dimorfo-virchovianos, são pápulas ou nódulos dolorosos, eritematosos, precedidos muitas vezes por febre, mal-estar geral e adenopatia dolorosa (WALLIS, 2010).

O tratamento para reação hansênica tipo 1 é feito com corticoesteróides apenas se houver piora do quadro neural e caso a reação seja apenas cutânea o paciente deve ser tratado de acordo com a sintomatologia. Para a reação tipo 2 o tratamento é feito com talidomida, podendo ser lançado mão da corticoterapia em pacientes do sexo feminino em idade fértil (URA, 2007).

MÉTODOS

Critérios de elegibilidade

Tipo de estudo: revisão sistemática de relatos de casos que demonstram a associação entre tratamento (durante e após) e reações hansênicas.

Tipo de participantes: foram considerados pacientes com hanseníase em qualquer idade, gênero ou classe social.

Tipo de Intervenção: relato de casos que comprovam o efeito reacional do tratamento (durante e após).

Fontes de informação

Os relatos de caso foram identificados pela busca em base de dados eletrônicas. Foram aplicados limites para a linguagem. Esta pesquisa foi feita por meio de publicações indexadas nas bases de dados PUBMED, BIREME e SCIELO, além dos endereços eletrônicos da Sociedade Brasileira de Dermatologia, Sociedade Brasileira de Medicina Tropical e Sociedade Brasileira de Hansenologia.

Foram utilizados os seguintes termos de pesquisa para pesquisar no banco de dados da PUBMED, BIREME e SCIELO: hanseníase, tratamento farmacológico, sintomas afetivos, relato de caso, *Mycobacterium leprae*.

Seleção dos estudos

Inicialmente, foram selecionados relatos de casos sobre reações hansênicas em indivíduos humanos com os seguintes critérios de inclusão: relatos de caso com no máximo 10 anos, textos na língua portuguesa e inglesa. Após a seleção dos relatos de casos, 2 revisores utilizaram critérios de exclusão para retirar possíveis relatos de caso que não estivessem dentro do escopo do estudo.

Para isso, os títulos de todos os trabalhos pré-selecionados foram lidos e deveriam fazer referência à pacientes com hanseníase e associação de reação adversa durante ou após tratamento. Em seguida, aplicou-se os mesmos critérios para avaliar a seção resumo dos relatos de casos remanescentes.

Análise de dados

Do material obtido, procedeu-se à leitura minuciosa de cada resumo/artigo, destacando aqueles que responderam ao objetivo proposto por este estudo, a fim de organizar e tabular os dados.

Para a organização e tabulação dos dados, os pesquisadores elaboraram instrumento de coleta de dados contendo: autor, ano de publicação, país do estudo, tipo de reação hansênica e manifestação encontrada.

Seguindo os critérios de inclusão, 13 estudos foram selecionados para análise, os quais são referenciados no presente texto.

ARTIGO ORIGINAL**Reações hansênicas durante e/ou após o tratamento:
revisão sistemática.****Leprosy reactions during and / or after treatment:
systematic review.**

Rodrigo Soares e Silva^{1*}, Djalma Araújo Luz Junior¹.

Renata Paula Lima Beltrão²

1. Discentes do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí, FAHESP; Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba, IESVAP, Parnaíba – PI, Brasil
2. Docente do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí, FAHESP; Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba, IESVAP, Parnaíba - PI, Brasil

*** Autor Correspondente:**

Rodrigo Soares e Silva,

Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba, IESVAP

Rua Evandro Lins e Silva, nº 4435 – Sabiazal, CEP: 64212-790, Parnaíba –
PI, Brasil

E-mail: rodrigo_soares_silva@hotmail.com

Telefone: (086) 99810-9480

RESUMO ESTRUTURADO

Introdução: Reações hansênicas constituem um possível importante evento que ocorre durante ou após o tratamento da hanseníase, e cursa com piora das lesões neurológicas e dermatológicas e consequentemente aumento das incapacidades. Há basicamente dois tipos de reações, denominada reação tipo 1, que ocorre em pacientes com imunidade preservada ao *Mycobacterium leprae* e o tipo 2, em pacientes com imunidade pouco preservada ou ausente.

Objetivo: Realizar levantamento das reações hansênicas desencadeadas durante e/ou após o tratamento.

Fonte de dados: uma revisão sistemática de artigos em português e inglês usando a base de dados PUBMED, BIRENE e SCIELO. Os termos da pesquisa incluíam: hanseníase, tratamento farmacológico, sintomas afetivos, relato de caso, *Mycobacterium leprae*.

Seleção de estudos: Foram incluídos apenas relatos de casos que continham relação entre hanseníase e reações hansênicas durante e/ou após o tratamento.

Extração de dados: Extração independente de artigos por 2 autores baseado no modelo de extração de dados do *Cochrane Consumers and Communication Review Group*.

Síntese de dados: Todas as análises foram feitas em relatos de casos. 13 relatos atingiram nossos critérios de inclusão. Observou-se que dentro da reação do tipo 1 a manifestação de maior prevalência foi a eritema nodoso enquanto na reação do tipo 2, a que mais evidenciou-se foi a placa eritematosa, apresentando-se em 4 casos cada na literatura que respeitavam os critérios de inclusão.

Conclusões: Com base nas pesquisas realizadas, observou-se que como classicamente disposto na literatura as reações hansênicas exacerbam o quadro sintomatológico da hanseníase. É importante ressaltar que sintomas atípicos muitas vezes não são relatados e podem surgir como danos musculares e vasculares, como trombose venosa profunda e na tenossinovite. É necessário que mais estudos sobre a temática em questão sejam desenvolvidos tendo-se em vista a frequente epidemiologia e a gravidade dos quadros desenvolvidos.

Descritores: hanseníase, tratamento farmacológico, sintomas afetivos, relato de caso, *Mycobacterium leprae*.

INTRODUÇÃO

Conhecida antigamente com lepra, a hanseníase é uma doença infecciosa causada pela bactéria *Mycobacterium leprae* (ML) ou bacilo de Hansen. Foi identificada no ano de 1873 pelo cientista Armauer Hansen. Há registros da doença há mais de 4000 anos no Egito, Índia e China¹⁰. A doença é classificada como hanseníase paucibacilar, com poucos ou nenhum bacilo nos exames, ou multibacilar, com muitos bacilos.

A doença tem cura, mas, se não tratada, pode deixar sequelas. Países subdesenvolvidos apresentam o maior número de casos. Em 2016, o Ministério da Saúde registrou no Brasil mais de 28.000 casos novos da doença.^{1,2}

A transmissão do ML se dá por meio de convivência muito próxima e prolongada com o doente da forma transmissora, chamada multibacilar, que não se encontra em tratamento, por contato com gotículas de saliva ou secreções do nariz. O toque físico não transmite a doença, sendo um fator importante a ser abordado em campanhas. O período de incubação varia de 5 a 6 meses.^{3,4}

Classicamente, a hanseníase se apresenta com manchas mais claras, vermelhas ou mais escuras, que são pouco visíveis e com limites imprecisos, com alteração da sensibilidade no local associado à perda de pelos e ausência de transpiração. Quando o nervo de uma área é afetado, surgem dormência, perda de tônus muscular e retrações dos dedos, com desenvolvimento de incapacidades físicas. Nas fases agudas, podem aparecer caroços e/ou inchaços nas partes mais frias do corpo, como orelhas, mãos, cotovelos e pés.⁵

A hanseníase manifesta-se, além de lesões na pele, através de lesões nos nervos periféricos. Essas lesões são decorrentes de processos inflamatórios dos nervos periféricos (neurites) e podem ser causados tanto pela ação do bacilo nos nervos como pela reação do organismo ao bacilo ou por ambas. Elas manifestam-se através de: dor e espessamento dos nervos periféricos; perda de sensibilidade nas áreas inervadas por esses nervos, principalmente nos olhos, mãos e pés; perda de força nos músculos inervados por esses nervos principalmente nas pálpebras e nos membros superiores e inferiores.⁶

O tratamento é realizado através do esquema de poliquimioterapia – PQT, com os medicamentos rifampicina, dapsona e clofazimina, preconizados então pelo

Ministério da Saúde do Brasil. O esquema de terapia depende se o paciente é paucibacilar ou multibacilar. A PQT além de impedir a evolução do bacilo, também o mata, levando o paciente à cura. Pacientes em tratamento não transmitem a doença, rompendo a cadeia de epidemiológica de transmissão. É importante ressaltar que quando ocorre casos de transmissão por pacientes em tratamento é devido a administração incorreta do esquema.⁷

Quanto ao tratamento, o mesmo é gratuito e fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Varia de seis meses nas formas paucibacilares a um ano nos multibacilares, podendo ser prorrogado ou feita a substituição da medicação em casos especiais.

Apesar de apresentar eficácia, muitos pacientes, durante o tratamento ou mesmo após a alta, buscam a unidade de saúde com complicações clínicas caracterizadas por processo inflamatório, acompanhado de dor, mal-estar e, algumas vezes, piora do grau de incapacidade. As reações hansênicas são classificadas de acordo com o aparecimento dos sinais e sintomas como: reação hansênica do tipo 1 e tipo 2, sendo a tipo I ou reversa (RR) relacionada à imunidade celular, e a reação hansênica tipo II com os tipos eritema nodoso hansênico (ENH), eritema polimorfo (EP) e eritema nodoso necrotizante (ENN), com participação mais efetiva da imunidade humoral. Por vezes, essas manifestações levam o paciente a não dar continuidade ao tratamento, caracterizando o insucesso e consequente favorecendo o progresso da doença.^{8,9,10,11,12}

Diante do exposto, este estudo tem por objetivo avaliar através da análise de relatos de caso as manifestações clínicas de reações hansênicas desencadeadas pelo tratamento de hanseníase.

MÉTODOS

Critérios de elegibilidade

Tipo de estudo: relato de casos que demonstram a associação entre tratamento (durante e após) e reações hansênicas.

Tipo de participantes: foram considerados pacientes com hanseníase em qualquer idade, gênero ou classe social.

Tipo de Intervenção: relato de casos que comprovam o efeito reacional do tratamento (durante e após).

Fontes de informação

Os relatos de caso foram identificados pela busca em base de dados eletrônicas. Foram aplicados limites para a linguagem. Esta pesquisa foi feita por meio de publicações indexadas nas bases de dados PUBMED, BIREME e SCIELO, além dos endereços eletrônicos da Sociedade Brasileira de Dermatologia, Sociedade Brasileira de Medicina Tropical e Sociedade Brasileira de Hansenologia.

Foram utilizados os seguintes termos de pesquisa para pesquisar no banco de dados da PUBMED, BIREME e SCIELO: hanseníase, terapia combinada, tratamento farmacológico, sintomas afetivos, relato de caso, eritema, *Mycobacterium leprae*.

Seleção dos estudos

Inicialmente, foram selecionados relatos de casos sobre reações hansênicas em indivíduos humanos com os seguintes critérios de inclusão: relatos de caso com no máximo 10 anos, textos na língua portuguesa e inglesa. Após a seleção dos relatos de casos, 2 revisores utilizaram critérios de exclusão para retirar possíveis relatos de caso que não estivessem dentro do escopo do estudo.

Para isso, os títulos de todos os trabalhos pré-selecionados foram lidos e deveriam fazer referência à pacientes com hanseníase e associação de reação adversa durante ou após tratamento. Em seguida, aplicou-se os mesmos critérios para avaliar a seção resumo dos relatos de casos remanescentes.

Análise de dados

Do material obtido, procedeu-se à leitura minuciosa de cada resumo/artigo, destacando aqueles que responderam ao objetivo proposto por este estudo, a fim de organizar e tabular os dados.

Para a organização e tabulação dos dados, os pesquisadores elaboraram instrumento de coleta de dados contendo: autor, ano de publicação, país do estudo, tipo de reação hansênica e manifestação encontrada.

Seguindo os critérios de inclusão, 13 estudos foram selecionados para análise, os quais são referenciados no presente texto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Seleção de estudos

Um total de 13 relatos de caso foram identificados para inclusão na revisão. A busca da base de dados PUBMED, BIREME e SCIELO forneceu um total de 89 citações. Depois da análise dos títulos, 25 permaneceram. Destes, 12 foram descartados após análise dos resumos pois não atendiam os critérios de elegibilidade ou se repetiam nas bases de dados. Foram encontrados alguns relatos que a corroboram a sintomatologia comumente descrita na literatura; além de alguns sintomas atípicos.

Síntese dos resultados e discussão

Nos estudos analisados e detalhado na tabela 1, observou-se que as manifestações mais comuns de reação hansênica tipo 1 e tipo 2 estão relacionadas ao aparecimento de placas eritematosas e eritema nodoso respectivamente, as reações basicamente são assim manifestas na literatura em sua maioria.

As placas eritematosas surgiram em 5 dos 6 estudos de casos em que a reação adversa foi do tipo 1, enquanto o eritema nodoso apareceu em 4 dos 6 estudos de casos coletados para a pesquisa.

Foi observado em todos os casos a exacerbação da neuropatia hansênica que limita de forma ainda mais aguda os pacientes acometidos pela reação. Nos estudos analisados em que se referia às reações hansênicas tipo 1, foi observado sintomas atípicos como a bradicardia, síncope, tensão musculoesquelética cervical, dificuldade motora para abrir a boca, sudorese na região dos pulsos (bilateralmente) e úlcera de calcâneo, sendo então esses achados incomuns ou pouco descritos em relação a sintomatologia conhecida.

Nos estudos em que se referia às reações hansênicas tipo 2, foi observado sintomas como psicose, trombose venosa profunda, linfadenopatia cervical

tuberculoide e a diminuição do lúmen vascular, alguns desses achados, como a trombose venosa profunda e a diminuição do lúmen vascular, podem predispor possíveis agudizações de quadros que podem evoluir para óbito como tromboembolismo pulmonar e complicações por doença aterosclerótica, sendo assim importantes de serem mais abordados e discutidos.

A análise de um estudo de caso possibilitou constatar que a reação hansênica tipo 2 predispõe a infecção por mucormicose em um paciente como HIV, que de antemão já se encontrava imunodebilitado.

Entre os estudos de reação hansênica tipo 2, houve um relato de caso em que o paciente foi acometido pelo Fenômeno de Lúcio, que é uma variante da reação hansênica tipo 2 pouco discutida em literatura e histopatologicamente caracteriza-se como vasculite aguda necrosante, conhecido também como eritema necrotizante.¹³

CONCLUSÃO

A partir desta revisão sistêmica, observou-se que muitos dos efeitos apresentados pelos pacientes com HANSENIASE em tratamento ou após este, em grande parte podem se manifestar de maneiras atípicas, exacerbando comorbidades prévias e/ou propiciando infecções oportunistas em imunosuprimidos. Complicações relacionadas ao dano vascular também podem ocorrer devido a predisposição de eventos cardioembólicos. Dentre as manifestações mais esperadas estão o eritema nodoso no tipo 2 e as placas eritematosas no tipo 1, ambos acompanhados de neuralgia. Ressalta-se a importância de estudos para o enriquecimento científico acerca da reação hansênica e suas manifestações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Hanseníase o que é? [Dissertação]. BRASIL: MS; 2017.
<https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/hanseniasse/9/>
2. Ministério da Saúde. Guia prático sobre hanseníase [Dissertação]. BRASIL: MS; 2019.
<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/novembro/22/Guia-Pratico-de-Hanseniasse-WEB.pdf>
3. Mendonça V A, Melo G E B A, Texeira A L, Costa R D, Antunes C M. Imunologia da Hanseníase. Anais Brasileiro de Dermartologia. 2018; 343-350.
<http://www.scielo.br/pdf/abd/v83n4/a10v83n4.pdf>
4. Goulart I M B, Penna G O, Cunha G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao Mycobacterium leprae. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2002; 365-375.
<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v35n4/a14v35n4.pdf>
5. Ministério da Saúde. Conheça mais sobre os sinais e sintomas da Hanseníase [dissertação]. BRASIL: MS; 2019.
<http://www.blog.saude.gov.br/index.php/promocao-da-saude/52287-conheca-mais-sobre-os-sinais-e-sintomas-da-hanseniasse>
6. Ministério da Saúde. Guia para o controle da hanseníase [Dissertação]. BRASIL: MS; 2002.
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_de_hanseniasse.pdf
7. Ministério da Saúde. Tratamento poliquimioterapico-PQT [Dissertação]. BRASIL: MS; 2019.
<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/hanseniasse/11299-tratamento>
8. Little D, Khanolkar-Young S, Coulthart A, Suneetha S, Lockwood D N J. Immunohistochemical analysis of cellular infiltrate and gamma interferon, interleukin-12, and inducible nitric oxide synthase expression in leprosy type 1(reversal) reactions before and during prednisolone treatment. Infection and Immunity. 2001; 3413-3417.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC98301/>
9. Ridley D S, Jopling W H. Classification of leprosy according to immunity: a five-group system. International Journal of Leprosy. 1966; 255-273.
<http://ila.ilsl.br/pdfs/v34n3a03.pdf>
10. Jopling W H. Reactions in leprosy. Leprosy Review. 1970; 62-63.
<http://ila.ilsl.br/pdfs/v39n2pt2a33.pdf>
11. Becx-Bleumink M, Behre D. Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy; experience in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and rehabilitation training center (ALERT) in Ethiopia. International Journal of Leprosy and other Mycobacterium diseases: official organ oh the international Leprosy Association. 1992; 173-184.
<http://ila.ilsl.br/pdfs/v60n2a02.pdf>
12. Kahawita I P, Walker S L, Lockwood D N J. Leprosy type 1 reactions and erythema nodosum leprosum. Anais Brasileiro de Dermartologia. 2008; 75-82.
<http://www.scielo.br/pdf/abd/v83n1/a10.pdf>

13. Helmer K A, Fleischfresser I, Kucharski-Esmanhoto L D, Neto J F, Santamaria J R. Fenômeno de Lúcio (eritema necrosante) na gestação. *Anais Brasileiro de Dermatologia*. 2004;
<http://www.scielo.br/pdf/abd/v79n2/20067.pdf>
14. Chao S, Zhi-Chun J, De-Gang Y, Jian-Yu Z. Tenosynovitis of wrist joints who after being unsuccessfully treated by a rheumatologist for several months, was finally diagnosed as a case of Hansen's disease (borderline lepromatous) with Type 1 reaction. *Infectious Diseases of Poverty*. 2018 mar. 03; Health.
<https://idpjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40249-018-0441-4>
15. Santos M, Ferreira P L da C. Borderline tuberculoid leprosy and type 1 leprosy reaction in a hepatitis C patient during treatment with interferon and ribavirin. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2012 out. 20;
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962013000800109
16. Silva R de C, Chiquito D Riquete, Antonioli G P C, Silva A F M, Maia R C, Nery J A da C. Reação Reversa Hansênica como manifestação de reconstituição imune após tratamento quimioterápico em paciente com Carcinoma Ductal Invasivo de Mama. *Revista Médica de Minas Gerais*. 2018 fev. 22;
<http://rmmg.org/artigo/detalhes/2363>
17. Pathania V, Shelly D, Shankar P, Matharu Y S, Baveja V. Two Atypical Presentations of Leprosy Reactions. *International Journal of Mycobacteriology*. 2018;
<http://www.ijmyco.org/article.asp?issn=2212-5531;year=2018;volume=7;issue=4;spage=390;epage=393;aulast=Pathania>
18. Craig J, McRae C, Melvin Ro G, Boggild A K. Case Report: A Case of Type 1 Leprosy Reaction and Dapsone Hypersensitivity Syndrome Complicating the Clinical Course of Multibacillary Leprosy. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2019;
<http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.18-0953>
19. Baveja S, Bisht P B, Sood A. Tenosynovitis: An Unusual Presentation of Leprosy. *The International Journal of Mycobacteriology*. 2017;
http://www.ijmyco.org/temp/IntJMycoBacteriol62196-5354661_145226.pdf
20. Noda M, Tsunemi Y, Masui Y, Yoshizaki A, Ohmattshu H, Takazawa Y. Leprosy with spontaneous type 1 lepra reaction as na initial cutâneos manifestation: a ca se from Japan. *European Journal of Dermatology*. 2018.
<http://www.john-libbey-eurotext.fr/medline.md?doi=10.1684/ejd.2018.3428>
21. Brito E O X de, Queen S M F, Pires C A A, Daxbacher E L R. Trombose venosa profunda em um paciente com reação hansênica em uso de talidomida e corticóide: um raro efeito adverso?. *Hansenologia Internationalis*. 2010;
http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1982-51612010000100007&lng=pt&nrm=iss&tlng=pt
22. Thangaraju P, Venkatesan S, Sivashanmugam E, Ali M K S. Dose-dependent thalidomide induced bradycardia in young erythema nodosum leprosum patient. *Indian Journal Of Pharmacology*. 2019;
<http://www.ijp-online.com/article.asp?issn=0253-7613;year=2019;volume=51;issue=1;spage=72;epage=74;aulast=Thangaraju>

23. Monteiro R, Tiezzi M G, Oliveira C C M de, Abreu M A M M de, Roncada E V M, Ortigosa L C M. Lucio's phenomenon: another case reported in Brazil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2011;
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962012000200017
24. Pathania V, Shelly D, Shankar P, Matharu Y S, Baveja V. Two Atypical Presentations of Lepa Reactions. *International Journal of Mycobacteriology*. 2018;
<http://www.ijmyco.org/article.asp?issn=2212-5531;year=2018;volume=7;issue=4;spage=390;epage=393;aulast=Pathania>
25. Basílio F M A, Mukai M M, Pinheiro R L, Hammerschmidt M, Werner B, Moritz S. Mucormycosis and chromoblastomycosis occurring in a patient with leprosy type 2 reaction under prolonged corticosteroid and thalidomide therapy. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2011;
<http://www.scielo.br/pdf/abd/v87n5/v87n5a17.pdf>
26. Santos J R S, Vendramini D L, Nery J A da C, Avelleira J C R. Etanercepte no eritema nodoso hansênico. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2015;
<http://www.anaisdedermatologia.org.br/detalhe-artigo/102804/Etanercepte-no-eritema-nodoso-hansenico->

APÊNDICE

TABELA 1 : Reações adversas durante os após o tratamento em pacientes com hanseníase.

AUTOR, ANO	PAÍS	REAÇÃO	MANIFESTAÇÃO
SHI, Chao et al, 2018 ¹⁴	CHINA	TIPO 1	Placas eritematosas, tensão cervical, dificuldade de abrir a boca.
SANTOS, Monica et al, 2012 ¹⁵	BRASIL	TIPO 1	Placas eritematosas, dor intensa no curso do nervo cubital e fibular.
SILVA, Rafaela de Castro, et al, 2018 ¹⁶	BRASIL	TIPO 1	Placas eritematosas.
PATHANIA, Vikas et al, 2018 ¹⁷	INDIA	TIPO 1	Febre, sudorese nos pulsos, nódulos eritematosos nas extremidades, dor a palpação tibial.
CRAIG, Jeffrey et al, 2019 ¹⁸	EUA	TIPO 1	Placas eritematosas, dor, dano neural.
BAVEJA, Sukriti et al, 2017 ¹⁹	INDIA	TIPO 1	Tenossinovite bilateral.
NODA, Mili et al, 2018 ²⁰	JAPÃO	TIPO 1	Disestesia dos membros distais, neuralgia, ulcera calcâneo.
OLIVEIRA, Esther et al, 2010 ²¹	BRASIL	TIPO 2	Eritema nodoso, psicose, trombose venosa pulmonar.
THANGARAJU,P et al, 2019 ²²	INDIA	TIPO 2	Eritema nodoso, bradicardia, síncope.
MONTEIRO, Rodrigo et al, 2011 ²³	BRASIL	TIPO 2	Fenômeno de Lucio, diminuição do lúmen vascular.
PATHANIA, Vikas et al, 2018 ²⁴	INDIA	TIPO 2	Linfadenopatia cervical tuberculoide.
BASILIO, Flavia Machado et al, 2012 ²⁵	BRASIL	TIPO 2	Eritema nodoso, mucomicose.
SANTOS, Julia Rocha et al, 2017 ²⁶	BRASIL	TIPO 2	Eritema nodoso.

ANEXO

Informações aos autores

A revista INOVALE publica artigos originais, comunicações breves, revisões e relatos de casos na área de saúde. São aceitos manuscritos nos idiomas: português, espanhol e inglês.

Categoria de artigos

Artigos originais

O texto de manuscrito de pesquisa original, inédita, deve seguir a estrutura conhecida como IMRD: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão (Estrutura do Texto). Manuscritos baseados em pesquisa qualitativa podem ter outros formatos, admitindo-se Resultados e Discussão em uma mesma seção e Considerações Finais/Conclusões. Digitados (Arial 11) em folha A4 (210 x 297 mm), com espaço 1,5 cm na margem superior, esquerda de 3,0 cm e inferior e direita de 2,0 cm, total de no mínimo 10 páginas e máximo 20 páginas (incluindo ilustrações, gráficos, tabelas, fotografias etc.)

Formatação:

Devem conter até 3.500 palavras (excluindo resumos, tabelas, figuras e referências).

Número de tabelas/figuras: até 5 no total.

Número de referências: até 30 no total.

Resumos no formato estruturado com até 300 palavras.

Comunicações breves

São relatos curtos de achados que apresentam interesse para a saúde em geral, mas que não comportam uma análise mais abrangente e uma discussão de maior abrangência.

Formatação: Sua apresentação deve acompanhar as mesmas normas exigidas para artigos originais.

Devem conter até 1.500 palavras (excluindo resumos tabelas, figuras e referências).

Número de tabelas/figuras: uma tabela ou figura.

Número de referências: até 5 no total.

Resumos no formato narrativo com até 100 palavras.

Revisões

Revisão sistemática e meta-análise: Avaliação crítica sistematizada da literatura ou reflexão sobre um determinado assunto da saúde, descrevendo o processo de busca do assunto.

Revisão narrativa/crítica: Avaliação crítica de caráter descritivo sobre temas de interesse científico sobre um determinado assunto da saúde.

Formatação:

Devem conter até 4.000 palavras (excluindo resumos, tabelas, figuras e referências).

Número de tabelas/figuras: até 5 no total.

Número de referências: sem limites.

Resumos no formato estruturado com até 300 palavras, ou narrativo com até 150 palavras.

Relatos de casos

São estudos avaliativos, originais ou notas prévias de pesquisa contendo dados inéditos e relevantes.

Formatação: Sua apresentação deve acompanhar as mesmas normas exigidas para artigos originais.

Devem conter até 1.500 palavras (excluindo resumos tabelas, figuras e referências).

Número de tabelas/figuras: uma tabela ou figura.

Número de referências: até 5 no total.

Resumos no formato narrativo com até 100 palavras.

Dados de identificação do manuscrito

A revista INOVALE recomenda que os trabalhos utilizem o formato Vancouver para as citações e referências.

Dados de identificação dos autores (cadastro)

Nome e sobrenome: O autor deve seguir o formato pelo qual já é indexado nas bases de dados. Máximo de 06 (seis) autores.

Correspondência: Deve constar o nome e endereço eletrônico do autor responsável para troca de correspondência.

Instituição: Podem ser incluídas até três hierarquias institucionais de afiliação (por exemplo: departamento, faculdade, universidade).

Coautores: Identificar os coautores do manuscrito pelo nome, sobrenome e instituição, conforme a ordem de autoria.

Financiamento da pesquisa: Se a pesquisa foi subvencionada, indicar o tipo de auxílio, o nome da agência financiadora e o respectivo número do processo.

Conflito de interesses

Quando baseado em tese ou dissertação, indicar o nome do autor, título, ano, nome do programa de pós-graduação e instituição onde foi apresentada.

Se os autores não tiverem certos do que pode constituir um potencial conflito de interesses, devem contatar a secretaria editorial da Revista.

Forma e preparo do manuscrito

Título no idioma original do manuscrito e em inglês: O limite é de 90 caracteres, incluindo espaços.

Descritores: Devem ser indicados entre 3 a 5, extraídos do vocabulário “Descritores em Ciências da Saúde” (DeCS), nos idiomas português, espanhol e inglês, com base no Medical Subject Headings (MeSH). Caso não exista o descritor nas bases de dados citadas poderá ser substituído por termos livres.

Figuras e Tabelas: Todos os elementos gráficos ou tabulares apresentados serão identificados como figura ou tabela, e numerados sequencialmente a partir de um.

Resumo: São publicados resumos em português, espanhol e inglês. O resumo deverá conter de 100 a 150 palavras em espaço simples, incluindo: objetivo do estudo, principais procedimentos metodológicos (população em estudo, local e ano de realização, métodos observacionais e analíticos), principais resultados e conclusões.

Estrutura do texto

Introdução; Material e Métodos: Os critérios éticos da pesquisa devem ser respeitados. Os autores devem explicitar que a pesquisa foi conduzida dentro dos padrões éticos e aprovada por comitê de ética e **Resultados e Discussão.**

Material extra ou suplementar e detalhes técnicos podem ser divulgados na versão eletrônica do artigo.

Referências

Listagem: As referências devem ser normalizadas de acordo com o estilo Vancouver.

Exemplos:

Artigos de periódicos

Giffin K. Pobreza, desigualdade e equidade em saúde: considerações a partir de uma perspectiva de gênero transversal. Cad Saude Publica. 2002;18 Supl:S103-12.
<https://doi.org/10.1590/S0102-311X2002000700011>

Livros

Wunsch Filho V, Koifman S. Tumores malignos relacionados com o trabalho. In: Mendes R, coordenador. Patologia do trabalho. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2003. v.2, p. 990-1040.

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer Washington: National Academy Press; 2001[citado 2003 jul 13].

Tabelas

Devem ser apresentadas no final do texto, após as referências bibliográficas, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. A cada uma deve-se atribuir um título breve.

Figuras

Devem conter título e legenda apresentados na parte inferior da figura. Só serão admitidas para publicação figuras suficientemente claras e com qualidade digital, preferentemente no formato vetorial. No formato JPEG, a resolução mínima deve ser de 300 dpi.

CONCLUSÃO

A partir desta revisão sistêmica, observou-se que muitos dos efeitos apresentados pelos pacientes com HANSENÍASE em tratamento ou após este, em grande parte podem se manifestar de maneiras atípicas, exacerbando comorbidades prévias e/ou propiciando infecções oportunistas em imunosuprimidos. Complicações relacionadas ao dano vascular também podem ocorrer devido a predisposição de eventos cardioembólicos. Dentre as manifestações mais esperadas estão o eritema nodoso no tipo 2 e as placas eritematosas no tipo 1, ambos acompanhados de neuralgia. Ressalta-se a importância de estudos para o enriquecimento científico acerca da reação hansênica e suas manifestações. Sendo assim, manifestamos nosso interesse em publicar tais achados em artigo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BASÍLIO, Flávia Machado Alves et al. Mucormycosis and chromoblastomycosis occurring in a patient with leprosy type 2 reaction under prolonged corticosteroid and thalidomide therapy. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 2011.
- BAVEJA, Sukriti et al. Tenosynovitis: An Unusual Presentation of Leprosy. **The International Journal of Mycobacteriology**, 2017.
- BECX-BLEUMINK, Marijle; BEHRE, Debrezion. Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy; experience in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and rehabilitation training center (ALERT) in Ethiopia. **International Journal of Leprosy and other Mycobacterium diseases: official organ of the international Leprosy Association**, EUA, p. 173-184, 12 jun. 1992.
- BRITO, Esther Oliveira Xavier de et al. Trombose venosa profunda em um paciente com reação hansênica em uso de talidomida e corticóide: um raro efeito adverso?. **Hansenologia Internationalis**, 2010.
- CHAO, S et al. Tenosynovitis of wrist joints who after being unsuccessfully treated by a rheumatologist for several months, was finally diagnosed as a case of Hansen's disease (borderline lepromatous) with Type 1 reaction. **Infectious Diseases of Poverty**, INDIA, 3 jun. 2019.
- CRAIG, Jeffrey et al. Case Report: A Case of Type 1 Leprosy Reaction and Dapsone Hypersensitivity Syndrome Complicating the Clinical Course of Multibacillary Leprosy. **The American Society of Tropical Medicine and Hygiene**, 2019.
- GOULART, Isabela Maria Bernardes; PENNA, Gerson Oliveira; CUNHA, Gabriel. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao Mycobacterium leprae. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, BRASIL, 2002.
- HELMER, Karin Adriane et al. Fenômeno de Lúcio (eritema necrosante) na gestação. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, BRASIL, 2004.
- JOPLING, W H. Reactions in leprosy. **Leprosy Review**, EUA, p. 62-63, 12 jan. 1970.
- LITTLE, David et al. Immunohistochemical analysis of cellular infiltrate and gamma interferon, interleukin-12, and inducible nitric oxide synthase expression in leprosy type 1(reversal) reactions before and during prednisolone treatment. **Infection and Immunity**. EUA, 2001.
- KAHAWITA, Indira P; WALKER, Stephen L; LOCKWOOD, Diana N J. Leprosy type 1 reactions and erythema nodosum leprosum. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, BRASIL, 2008.
- MENDONÇA, Vanessa Amaral et al. Imunologia da hanseníase. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, BRASIL, 2008.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Conheça mais sobre os sinais e sintomas da hanseníase**. BRASIL, 2019. Disponível em: <http://www.blog.saude.gov.br/index.php/promocao-da-saude/52287-conheca-mais-sobre-os-sinais-e-sintomas-da-hanseníase>. Acesso em: 24 maio 2019.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia para o controle da hanseníase**. BRASIL, 2002. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_de_hanseníase.pdf. Acesso em: 24 maio 2019.

- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia prático sobre hanseníase**. BRASIL, 2017. Disponível em: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/novembro/22/Guia-Pratico-de-Hanseníase-WEB.pdf>. Acesso em: 24 maio 2019.
- MISTÉRIO DA SAÚDE. **Tratamento poliquimioterápico-PQT**. BRASIL, 2019. Disponível em: <http://portal.ms.saude.gov.br/saude-de-a-z/hanseníase/11299-tratamento>. Acesso em: 24 maio 2019.
- MONTEIRO, Rodrigo et al. Lucio's phenomenon: another case reported in Brazil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 2011.
- PATHANIA, Vikas et al. Two Atypical Presentations of Leprosy Reactions. **International Journal of Mycobacteriology**, 2018.
- RIDLEY, D S; JOPLING, W H. Classification of leprosy according to immunity: a five-group system. **International Journal of Leprosy**, EUA, p. 255-273, 18 ago. 1966.
- SANTOS, Julia Rocha Silva et al. Etanercepte no eritema nodoso hansênico. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 2015.
- SANTOS, Mônica et al. Borderline tuberculoid leprosy and type 1 leprosy reaction in a hepatitis C patient during treatment with interferon and ribavirin. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 2012.
- SILVA, Rafaela de Castro et al. Reversa Hansênica como manifestação de reconstituição imune após tratamento quimioterápico em paciente com Carcinoma Ductal Invasivo de Mama. **Revista Médica de Minas Gerais**, 2018.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. Hanseníase o que é?. **Guia prático para manejo da hanseníase**, BRASIL, 2017. Disponível em: <https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/hanseníase/9/>. Acesso em: 24 maio 2019.
- THANGARAJU, Pugazhenthana et al. Dose-dependent thalidomide induced bradycardia in young erythema nodosum leprosum patient. **Indian Journal Of Pharmacology**, 2019.

