

## O papel das coinfeções por helmintos e a deficiência de micronutrientes na transmissibilidade da hanseníase<sup>1</sup>

*The role of helminth co-infections and micronutrient deficiency in leprosy transmissibility*

Rodrigo de Paiva Souza<sup>2</sup>

Katrina Skolove da Silva<sup>3</sup>

Lorena Bruna Pereira de Oliveira<sup>4</sup>

Dr<sup>a</sup>. Jessica Fairley<sup>5</sup>

Dr. Jose Ferreira<sup>6</sup>

Dr<sup>a</sup>. Maria Aparecida Grossi<sup>7</sup>

Márcio Luís Moreira de Souza<sup>8</sup>

Rosemary Ker e Lima<sup>9</sup>

Marlucy Rodrigues Lima<sup>10</sup>

Dr<sup>a</sup>. Lucia Alves de Oliveira Fraga<sup>11</sup>

DOI: <https://doi.org/10.34019/2179-3700.2019.v19.29913>

### Resumo

**Introdução:** a hanseníase é uma doença infectocontagiosa que se manifesta por meio de sinais e sintomas dermatoneurológicos. Apresenta alta taxa de prevalência e de detecção de casos novos em vários municípios do Brasil, com destaque para Governador Valadares, em Minas Gerais, e entorno. O estudo da hanseníase associada às helmintíases, especialmente à esquistossomose, torna-se relevante principalmente em zonas rurais, onde ocorre alta incidência dessa verminose. Além das parasitoses, a deficiência nutricional é também considerada um fator de risco para o

<sup>1</sup> Trabalho premiado no Seminário de Iniciação Científica da UFJF em 2017.

<sup>2</sup> Aluno do Curso de Medicina da UFJF/GV. Bolsista de Iniciação Científica BIC/UFJF.

<sup>3</sup> Aluna do Curso de Nutrição da UFJF/GV. Voluntária de Iniciação Científica VIC/UFJF.

<sup>4</sup> Doutoranda PMBqBM.

<sup>5</sup> Emory University/USA

<sup>6</sup> FASEH//MG

<sup>7</sup> SES/MG

<sup>8</sup> Doutorando PMBqBM

<sup>9</sup> Dermatologista, mestranda GIT/Univale

<sup>10</sup> Ms/Univale.

<sup>11</sup> Orientadora. Departamento de Ciências Básicas da Vida DCBV/UFJF/GV. E-mail:

luciaalves.fraga@ufff.edu.br. Endereço profissional: Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) - Campus Avançado Governador Valadares. Avenida Doutor Raimundo Monteiro Rezende, Centro – CEP: 35010177 – Governador Valadares, MG - Brasil



desenvolvimento dessa doença. Sabe-se que as infecções crônicas por helmintos promovem alterações imunológicas que podem desencadear uma resposta do tipo Th2, e assim favorecer a infecção pelo *M. leprae*, tornando o indivíduo mais suscetível a desenvolver a forma virchowiana, considerada mais agressiva. **Objetivo:** investigar o papel de coinfeções parasitárias e deficiências de micronutrientes na transmissão e nas manifestações clínicas da hanseníase. **Metodologia:** a busca ativa de casos novos de hanseníase teve seu início no distrito rural de Limeira de Mantena (MG), e deu continuidade aos casos diagnosticados no Centro de Referência em Doenças Endêmicas e Programas Especiais (CREDEN-PES/SMS/GV). Em Limeira de Mantena, a comunidade foi convidada a participar de uma palestra sobre hanseníase, e após esclarecimentos sobre a doença, os indivíduos, de maneira voluntária, foram encaminhados para exame dermatoneurológico. Após diagnóstico clínico e coleta de material biológico para os ensaios laboratoriais, procedeu-se ao tratamento. Todos os contatos domiciliares dos pacientes foram agendados para consulta e exames. Foi aplicado questionário para obtenção de dados demográficos e socioeconômicos, e recordatório alimentar para complementar o estudo dos micronutrientes. Amostras de fezes foram solicitadas para realização do exame parasitológico e a coleta de sangue foi realizada para avaliação da produção de citocinas por células mononucleares do sangue periférico, para análise do perfil imunológico dos participantes. **Resultado:** resultados preliminares mostraram maior produção de IL-10 e menor produção de IFN- $\gamma$  pelos pacientes multibacilares (MB) comparados com indivíduos saudáveis. Exames parasitológicos de fezes apresentaram resultados positivos para *S. mansoni*, *E. coli* e *histolytica*. **Conclusão:** as análises estatísticas dos dados obtidos estão em andamento. Vários casos de hanseníase diagnosticados como MB pela classificação operacional da OMS apresentaram infecção pelo *S. mansoni*. **Palavras-chave:** hanseníase; helmintos; doenças negligenciadas; coinfeções; transmissibilidade.

## Abstract

**Introduction:** leprosy is an infectious disease that manifests itself through dermatoneurological signs and symptoms. It presents a high prevalence rate and detection of new cases in several municipalities in Brazil, with emphasis on Governador Valadares and surroundings. The study of leprosy associated with helminthiasis, especially schistosomiasis, is relevant mainly in rural areas, where there is a high incidence of this verminosis. In addition to parasitic diseases, nutritional deficiency is also considered a risk factor for the development of this disease. It is known that chronic infections by helminths promote immunological changes that can trigger a Th2-type response and thus favor *M. leprae* infection making the individual more susceptible to develop the Virchowian form considered more aggressive. **Objective:** to investigate the role of parasitic coinfections and micronutrient deficiencies in the transmission and clinical manifestations of leprosy. **Methodology:** the surveillance for new cases of leprosy began in the rural district of Limeira de Mantena (MG), and continued the cases diagnosed in CREDEN-PES/GV. In Limeira de Mantena, the community was invited to attend a lecture on leprosy and after clarification on this disease, individuals voluntarily were referred for dermatoneurological examination. After the clinical diagnosis and collection of biological material for the laboratory tests, the treatment was carried out. All household contacts were scheduled for consultation and examination. A questionnaire was applied to obtain demographic and socioeconomic data and food recall to complement the study of micronutrients. Stool samples were requested for parasitological examination and blood collection was performed to evaluate the production of cytokines by peripheral blood mononuclear cells to analyze the participants' immunological profile. **Results:** preliminary results showed higher IL-10 production and lower IFN- $\gamma$  production by Multibacillary (MB) patients compared to healthy individuals. Parasitological exams of faeces showed positive results for *S. mansoni*, *E. coli* and *E. histolytica*. **Conclusion:** the statistical analysis of the data obtained is in progress. Several cases of leprosy diagnosed as MB, by WHO Operational classification, presented *S. mansoni* infection. **Keywords:** leprosy; helminths; neglected diseases; coinfections; transmissibility.

## **PREFÁCIO**

O projeto “O papel das coinfeções por helmintos e deficiência de micronutrientes na transmissibilidade da hanseníase”, premiado no Seminário de Iniciação Científica 2017 da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF/GV), faz parte de um programa que aborda o tema “Ações de vigilância, prevenção e controle da hanseníase em municípios de alta endemicidade no leste de Minas”. Em colaboração com a Emory University (Atlanta, Estados Unidos), o projeto está sendo desenvolvido no distrito rural do município de Limeira de Mantena (MG) desde 2016. Outros projetos, incluídos na temática da hanseníase e já desenvolvidos, foram contemplados por dez dissertações de mestrado e duas teses de doutorado defendidas, e, atualmente, três doutorandos e uma mestranda estão dando continuidade aos estudos vinculados à hanseníase no médio Rio Doce, com ênfase ao município de Governador Valadares (MG) e entorno. Para esses estudos, contamos com a colaboração do Laboratório de Hanseníase da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ/RJ), em nome da Dr<sup>a</sup>. Euzenir Sarno e do Dr. Milton Ozório, com o Centro de Referência de Doenças Endêmicas e Programas Especiais (CREDEN-PES/SMS/GV) com a Superintendência Regional de Saúde da Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais e, mais recentemente, a parceria com a Emory University, já citada, em nome da Dr<sup>a</sup>. Jessica Fairley. Vale ressaltar que no momento contamos com o apoio de 12 estudantes bolsistas e voluntários vinculados aos programas da UFJF: BIC, PROBIC (FAPEMIG), PROVOQUE, VIC, PROPP, PROEX (projetos e programas) e, atualmente, dentro da Extensão Interface Pesquisa, fomos contemplados com um Projeto de Tecnologia e Inovação de Produtos no qual estamos trabalhando na construção de um aplicativo para auxiliar no diagnóstico da hanseníase.

## **1 INTRODUÇÃO**

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa que se manifesta por meio de sinais e sintomas dermatoneurológicos. No panorama mundial, o Brasil é o segundo país com maior número de casos novos. Apresenta distribuição variável e hiperendemicidade em várias regiões com altas taxas de prevalência e de detecção de casos novos em vários municípios, com destaque para Governador Valadares, em Minas Gerais, e entorno (BARRETO et al., 2014).

Tem sido relatado que infecções por helmintos e deficiências de micronutrientes

podem coexistir com a hanseníase. Dessa maneira, o estudo da hanseníase associada às helmintíases, especialmente à esquistossomose, torna-se relevante principalmente em zonas rurais, onde ocorre alta incidência dessa parasitose e de desnutrição. As complexas estruturas dos helmintos durante as infecções crônicas promovem alterações imunológicas que geralmente são caracterizadas por ativação de uma resposta do tipo Th2 (COLLEY; SECOR, 2014; CHATTERJEE; NUTMAN, 2015). Embora a resposta imune seja específica ao helminto, existem relatos de que ativações não específicas podem influenciar o curso das coinfeções (CHATTERJEE et al., 2014).

George et al. (2013) demonstraram redução significativa de células Th1 e Th17 específicas para *M. tuberculosis* em pacientes coinfectados com ancilostomíase. Outras interações helmínticas-MTB foram observadas, mostrando um aumento em IL-10 e uma diminuição nas células TCD4 específicas para tuberculose. Em relação à infecção por *M. leprae*, Diniz et al. (2010) demonstraram um aumento da resposta Th2 em pacientes coinfectados com geo-helmintos, tanto na forma tuberculoide como lepromatosa. Além disso, a imunidade Th1 parece ser regulada negativamente em pacientes coinfectados com uma diminuição de CD4+IFN- $\gamma$ + e CD8+IFN- $\gamma$ + em comparação com indivíduos monoinfectados com *M. leprae*. Finalmente, a importância da presença de células T regulatórias (Treg) como um marcador de atividade Th1 diminuída foi observada em estudos de paciente multibacilar, associados com infecções helmínticas (DINIZ et al., 2010).

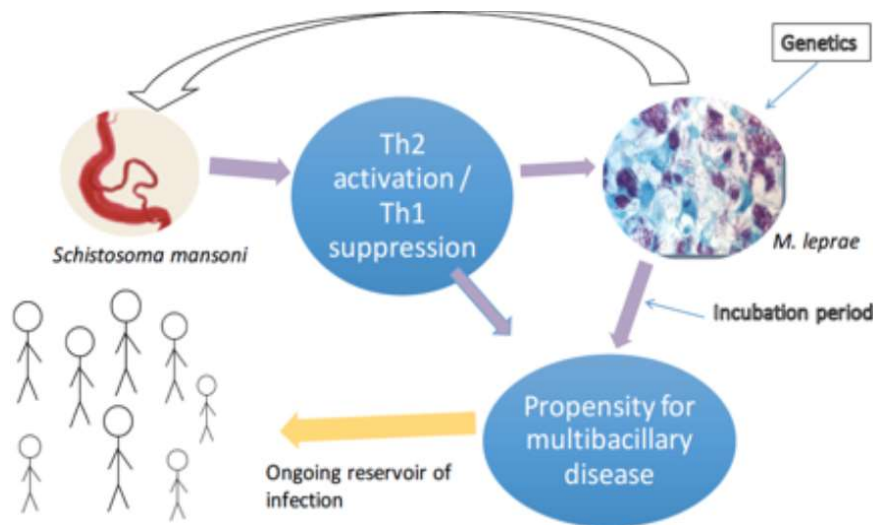
Pelo fato de a doença multibacilar estar associada com uma regulação positiva da resposta mediada por células Th2 e T reguladoras, faz sentido inferir que a presença de infecção por helmintos, que em geral ativa a resposta Th2, pode desempenhar um papel importante em indivíduos que apresentam a doença multibacilar em vez de paucibacilar.

Prost et al. (1979) mostraram uma maior frequência de hanseníase da forma virchowiana em áreas onde a filária (*Onchocerca volvulus*), era considerada hiperendêmica. No Brasil, Diniz et al. (2001) demonstraram uma associação entre infecções por helmintos transmitidos pelo solo e a forma virchowiana da hanseníase.

Chatterjee e Nutman (2015), estudando a imunorregulação induzida por helmintos associada com a tuberculose, mostraram que quando ocorre exposição precoce aos helmintos uma resposta mista do tipo Th2 e T reguladora é induzida e pode afetar o fenótipo e o funcionamento das células apresentadoras de antígenos capaz de resultar maior suscetibilidade à tuberculose. Considerando que os helmintos desenvolvem

mecanismos complexos que podem alterar a resposta imunológica frente a outras infecções, tornam-se relevantes estudos prospectivos com avaliação tanto para infecções por helmintos, bem como para o desenvolvimento de hanseníase em coinfeções.

Figura 1 -Resposta imunológica contra o *S. mansoni* e coinfeção pelo *M. leprae*.



Fonte: Adaptado de Chatterjee e Nutman (2015). Th2 activation/Th1 (supressão: ativação de Th2 e supressão de Th1); incubation period (período de incubação); propensity for multibacillary disease (propensão para doença multibacilar); **ongoing reservoir of** infection (reservatório contínuo de infecção=transmissão).

Outro componente importante é o estado nutricional geral e as hipovitaminoses influenciando na transmissibilidade da hanseníase. Lima et al. (2007) demonstraram níveis significativamente mais baixos de vitamina A em indivíduos com a forma virchowiana comparados aos controles saudáveis. As deficiências de outros micronutrientes, em particular aqueles que estão envolvidos na prevenção do estresse oxidativo (como zinco e vitamina E), parecem estar associadas com algumas formas clínicas da hanseníase (PASSOS-VAZQUEZ et al., 2014). Ademais, a vitamina D tem sido estudada extensivamente na tuberculose, e sabe-se que alguns mecanismos dependentes dela estão envolvidos na resposta imune à infecção pelo *M. leprae* (MAZINI et al., 2016).

Existem poucos dados sobre o papel do ferro na progressão da hanseníase ou a maior suscetibilidade à forma clínica tuberculoide ou virchowiana. A desnutrição tem sido associada com a presença de hanseníase em estudo caso-controle em uma área endêmica em Bangladesh (FEENSTRA et al., 2011).

Dentro desse contexto, estabelecemos como objetivo geral avaliar o papel de coinfeções parasitárias e deficiências de micronutrientes na transmissão e nas manifestações clínicas da hanseníase.

## 2 METODOLOGIA

O estudo de caso-controle envolvendo pacientes portadores de hanseníase, seus contatos intradomiciliares assintomáticos e indivíduos considerados controles negativos, que não apresentam histórico de hanseníase na família, está sendo desenvolvido no distrito rural de Limeira de Mantena (MG). Contamos com o apoio da Estratégia Saúde da Família (ESF) do referido distrito para o contato com a comunidade, que foi convidada a participar do estudo, e após esclarecimentos sobre a hanseníase, os indivíduos, de forma voluntária, foram encaminhados para exame dermatoneurológico. Somente após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) os participantes foram incluídos no estudo.

Após diagnóstico clínico e coleta de material biológico para os ensaios laboratoriais, procedeu-se ao tratamento específico. Todos os contatos domiciliares dos pacientes foram agendados para consulta e exames. Foi aplicado questionário para obtenção de dados demográficos e socioeconômicos e recordatório alimentar de 24 horas para complementar o estudo dos micronutrientes. Amostras de fezes foram solicitadas para realização do exame parasitológico pelos métodos Kato Katz e HPJ (KATZ et al., 1972).

As amostras de sangue foram processadas para a execução do ensaio de detecção de citocinas no sobrenadante de cultura de células mononucleares do sangue periférico (PBMC) pelo método CBA (*Cytometric Bead Array*), utilizando os kits da Becton Dickson (Th1, Th2 e Th17). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Juiz de Fora (CEP/UFJF).

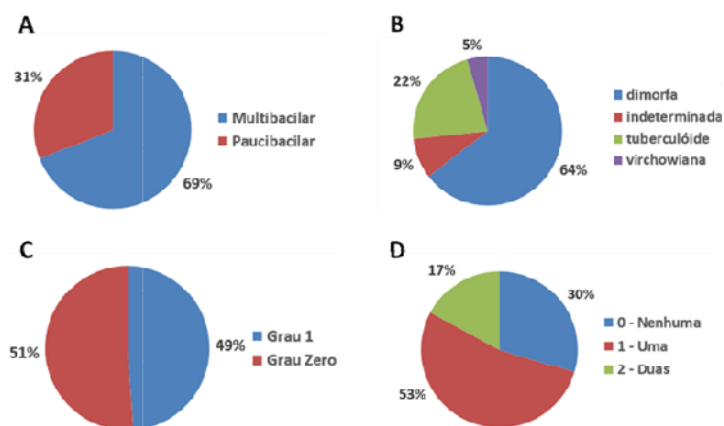
## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Até o momento foram examinadas cerca de 300 pessoas, das quais 131 foram incluídas no estudo, sendo 44 casos de hanseníase, 50 contatos intradomiciliares e 37 controles negativos. Em geral, os exames parasitológicos foram positivos para *S. mansoni*, *E. coli* e *histolytica*. Resultados preliminares para avaliação de citocinas em sobrenadantes de cultura de PBMC mostraram maior produção de IL-10 e menor produção de IFN- $\gamma$  pelos pacientes multibacilares comparados com indivíduos saudáveis. Com base nos exames dermatoneurológicos observou-se que a maioria dos casos foi considerada multibacilar (69%) pela classificação operacional (Figura 1A). Entretanto, pela classificação de Madrid, 64% dos casos foram diagnosticados como dimorfos (Figura 1B). Quanto ao grau de incapacidade, tanto o grau 0 como o grau 01 foram identificados na mesma proporção (Figura 1C), e a maioria dos casos (54%) apresentou 01 cicatriz de BCG. Entretanto, 30% dos casos não tinham nenhuma cicatriz de BCG (Figura 1D), o que certamente deve contribuir para a transmissão ativa da hanseníase na região. Com relação à infecção pelo *S. mansoni*, observou-se maior frequência de casos multibacilares coinfectados (11,3%), Figura 2A). Ao exame dermatoneurológico constatou-se uma maior frequência de casos de hanseníase apresentando áreas hipoestésicas (Figura 2B). É interessante relatar a presença de vários casos de casamentos consanguíneos nessa localidade. Com isso, foi possível construir um modelo preliminar do genograma de uma das famílias, apresentando casos de hanseníase PB e MB, com filhos gêmeos, infectados e não infectados pelo *M. leprae*, coinfectados pelo *S. mansoni* e presença de cicatriz de BCG (Figura 3). O conjunto de Monofilamentos de Semmes-Weinsten (Estesiômetro) é um instrumento fundamental de medição e avaliação do nível de sensibilidade da pele na prevenção de deformidades e amputações em casos de neuropatias diabéticas, tóxicas, alcoólicas, hanseníacas, entre outras. Com o uso do estesiômetro, foi possível identificar nos membros superiores e inferiores dos gêmeos coinfectados com *S. mansoni* as imagens apresentadas na Figura 4.

As duas primeiras imagens representam os dados obtidos do gêmeo do sexo masculino, seguidas pelo exame do gêmeo do sexo feminino. No gêmeo do sexo feminino observou-se mácula hipocrômica e hipoestésica em região cervical posterior e perda de força na abdução do quinto quírodáctilo direito e esquerdo, detectando-se uma suspeita de garra ulnar ou campodactilia. Na avaliação sensitiva do membro superior, caracterizou-se predominância do monofilamento violeta, com sensibilidade protetora diminuída da mão. No gêmeo do sexo masculino foi encontrada uma mácula hipocrômica e

hipoestésica na mão direita; a estesiometria da mão apresentou pontos violetas e azuis inferindo uma sensibilidade diminuída, além disso, apresentou ausência de resposta à avaliação sensitiva do pé esquerdo, exibindo pontos pretos no mapeamento do pé. Detectou-se também uma perda de força na abdução do quinto dedo, bem como suspeita de garra ulnar ou campodactilia., bilateral. Os irmãos gêmeos tiveram o exame parasitológico de fezes positivo para *Schistosoma mansoni*; na baciloscopia, um índice baciloscópico zero e uma biópsia inespecífica, com a presença de dermatite crônica perivascular superficial com hipopigmentação epidérmica. A Figura 5 ilustra as alterações observadas nos membros do mesmo núcleo familiar diagnosticados com hanseníase e coinfeção pelo *S. mansoni*. Vale ressaltar que a campodactilia é uma doença hereditária onde estão presentes alterações no quinto quirodáctilo, manifestadas como flexão bilateral. A história familiar positiva e a preservação da sensibilidade, da força e da massa muscular são importantes para o diagnóstico diferencial.

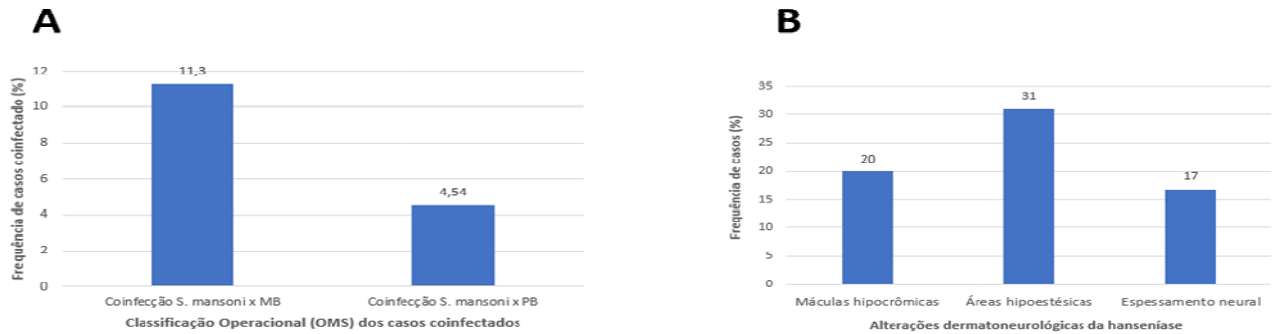
Figura 1 A, B, C, D - Caracterização e frequência dos casos diagnosticados de hanseníase



**A:** porcentagem de casos de hanseníase de acordo com a classificação operacional; **B:** porcentagem das formas clínicas de casos de hanseníase de acordo com a classificação de Madrid; **C:** grau de incapacidade física dos casos diagnosticados; **D:** porcentagem de cicatrizes de BCG nos casos diagnosticados.  
Fonte: O autor.



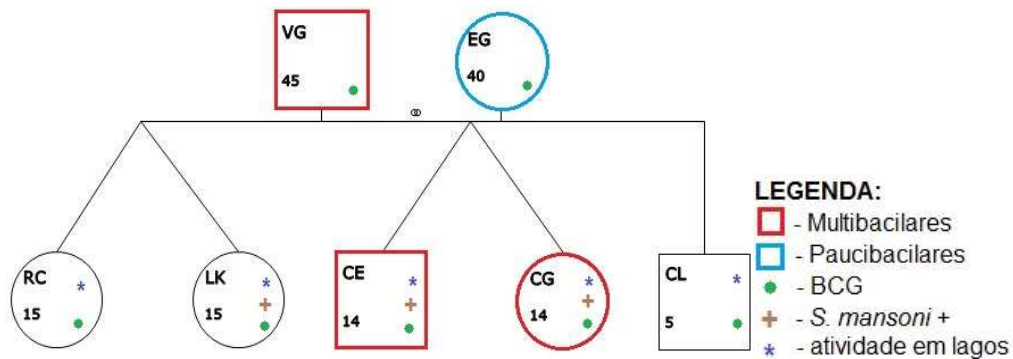
Figura 2 A, B -Detecção de coinfeccção e presença de alterações dermatoneurológicas nos casos de hanseníase



**A:** frequência de casos MB e PB coinfectados pelo *S. mansoni*; **B:** frequência de casos de hanseníase com alterações dermatoneurológicas típicas da doença.

Fonte: o autor.

**Figura 3** - Representação gráfica do genograma do núcleo familiar com transmissão intradomiciliar de hanseníase multibacilar e casos de coinfeccção pelo *Schistosoma mansoni*

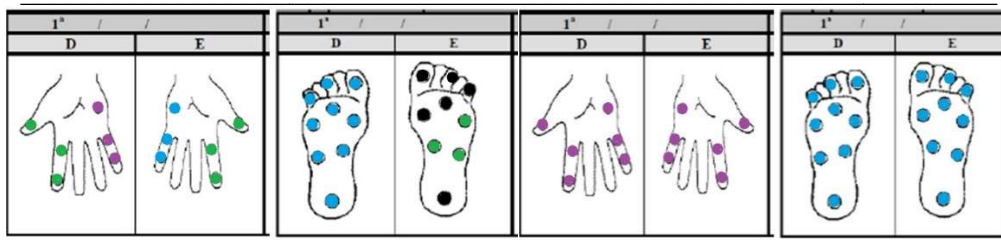


Fonte: o autor.

### 3.1 Exame dermatoneurológico

A avaliação dermatológica identifica lesões de pele sugestivas de hanseníase e se completa com a pesquisa de sensibilidade nas áreas afetadas. Devem ser realizadas as pesquisas de sensibilidade térmica, dolorosa e tátil, as quais se complementam. Os testes para sensibilidade tátil são realizados com o uso do estesiômetro composto por monofilamentos de Semmes-Weinstein (MSW).

Figura 4 - Estesiometria de membros superiores e inferiores de gêmeos coinfectados pelo *S. mansoni*. As duas primeiras imagens identificam dados do gêmeo do sexo masculino seguidas pelo exame do gêmeo do sexo feminino.



Fonte: o autor.

Figura 5 – Alterações observadas nos membros do mesmo núcleo familiar diagnosticados com hanseníase e coinfeção pelo *S. mansoni*, na sequência: gêmeo do sexo masculino, gêmeo do sexo feminino e mãe

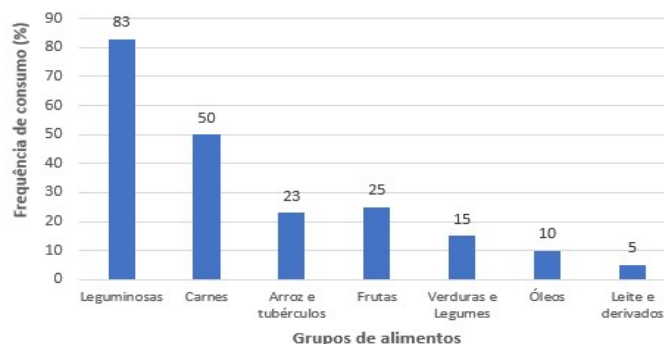


Fonte: o autor.

### 3.2 Resultados preliminares do estado nutricional dos participantes

Verificou-se baixo consumo de alimentos ricos em micronutrientes, como vitamina A, C; fibras e minerais, como o cálcio, que está abaixo do recomendado e preconizado pelo *Guia alimentar para a população brasileira*, do Ministério da Saúde. Observou-se elevado consumo de leguminosas, seguido pelo consumo de carnes. O consumo de arroz, tubérculos, legumes e frutas foi abaixo do recomendado (Figura 6).

Figura 6 -Frequência de consumo alimentar dos participantes do estudo, segundo a classificação dos grupos de alimentos



Fonte: o autor.

#### 4 CONCLUSÃO

Considerando que o estudo está em andamento, os resultados apresentados são preliminares. Até o momento, constatou-se um importante número de casos de hanseníase multibacilar, na sua maioria da forma dimorfa, associada com a infecção por *S. mansonii*. Estamos diagnosticando novos casos e constatamos baixo consumo de alimentos ricos em micronutrientes como vitamina A, C no grupo de participantes até agora avaliados.

#### 5 AGRADECIMENTOS

FAPEMIG, Emory University (Atlanta, EUA), Univale, FASEH, PROPP, PROEX, ESF- Limeira (enfermeira Ângela Vinhal), CREDEN-PES, SES/MG, aos participantes, a todos os estudantes bolsistas e voluntários (Gabriel Ayres, Verônica Miranda, Daniela Barbosa, Rosângela Gomes, Thais Daiane, Brisa Machado, Luiza Carolina e Karoline Estevão).

#### REFERÊNCIAS

BARRETO, J. G. et al. Spatial analysis spotlighting early childhood leprosy transmission in a hyperendemic municipality of the Brazilian Amazon region. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 2, p. e2665, 2014.

CHATTERJEE, S.; NUTMAN, T. B. Helminth-induced immune regulation: implications for immune responses to tuberculosis. **PLoS Pathogens**, v. 11, n. 1, p. e1004582, 2015.

CHATTERJEE, S. et al. Incidence of active pulmonary tuberculosis in patients with coincident filarial and/or intestinal helminth infections followed longitudinally in South India.

---

**PLoS One**, v. 9, n. 4, p. e94603, 2014.

COLLEY, D. G.; SECOR, W. E. Immunology of human schistosomiasis. **Parasite Immunology**, v. 36, n. 8, p. 347-357, 2014.

DINIZ, L. M. et al. Do intestinal nematodes increase the risk for multibacillary leprosy?. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 65, n. 6, p. 852-854, 2001.

DINIZ, L. M. et al. Presence of intestinal helminths decreases T helper type 1 responses in tuberculoid leprosy patients and may increase the risk for multi-bacillary leprosy. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 161, n. 1, p. 142-150, 2010.

FEENSTRA, S. G. et al. Recent food shortage is associated with leprosy disease in Bangladesh: a case-control study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 5, n. 5, p. e1029, 2011.

GEORGE, P. G. et al. Modulation of mycobacterial-specific Th1 and Th17 cells in latent tuberculosis by coincident hookworm infection. **J. Immunol** v. 190, n. 10, p. 5161-5168. 2013.

KATZ, N. et al. A simple device for quantitative stool thick-smear technique in schistosomiasis mansoni. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, v. 14, n. 6, p. 397-400, 1972.

LIMA, E. S. et al. Vitamin A and lipid peroxidation in patients with different forms of leprosy. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 49, n. 4, p. 211-214, 2007.

MAZINI O. S. et al. Gene Association with Leprosy: A Review of Published Data. **Front Immunol**, v. 6, p. 658, 12 jan. 2015.

PASSOS-VAZQUEZ, C. M. et al. Micronutrients influencing the immune response in leprosy. **NutricionHospitalaria**, v. 29, n. 1, 2014.

PROST, A. et al. Lepromatous leprosy and onchocerciasis. **British Medical Journal**, v. 1, n. 6163, p. 589, 1979.