

PP007 - Estudo de 20 focos familiares de hanseníase no município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro\*  
*Study of 20 families with leprosy cases from Duque de Caxias - Rio de Janeiro - Brazil\**

Sandra Maria Barbosa Durães<sup>1</sup>  
 Flavia Amorim Meira Cavaliere<sup>4</sup>

Luiza Soares Guedes<sup>2</sup>  
 Maria Leide Wand Del Rey de Oliveira<sup>5</sup>

Mônica Duarte da Cunha<sup>3</sup>

**Resumo:** FUNDAMENTOS – O conhecimento da transmissão da hanseníase ainda apresenta lacunas devido ao longo período de incubação e ao fato de poucas pessoas expostas adoecerem. Além da exposição ao *M. leprae*, a susceptibilidade genética é um importante fator de risco para o adoecimento.

OBJETIVO – Caracterizar a transmissão da hanseníase em focos familiares de área endêmica urbana no segundo distrito de Duque de Caxias, Rio de Janeiro, RJ.

MÉTODOS – Estudo de 20 famílias, a partir de 20 casos índices (CI), diagnosticados no segundo distrito de Duque de Caxias que apresentaram mais de um caso de hanseníase (co-prevalência), com intervalo de até 10 anos entre os diagnósticos. Foi realizado inquérito domiciliar com preenchimento de questionário estruturado e exame dermatoneurológico.

RESULTADOS – Houve predominância da consangüinidade entre os que adoeceram (69/75). A possibilidade de adoecer entre os consangüíneos foi 2,8 vezes maior do que a verificada entre os não consangüíneos. Apenas três cônjuges foram acometidos entre os seis doentes não consangüíneos contra 14 filhos. Em duas famílias os casos foram restritos a uma única geração, em cinco houve acometimento de três gerações, e em 13, de duas gerações.

CONCLUSÃO – Embora existam outros fatores de risco envolvidos na transmissão da doença (ambientais, sociais, epidemiológicos), não abordados neste estudo, a consangüinidade mostra associação estatística positiva e reforça a importância da vigilância do núcleo familiar, intra e extradomiciliar, considerando as diferentes situações de convivência. São apresentados aqui dados preliminares do estudo de 70 famílias. A inclusão de um maior número de famílias e o estudo do polimorfismo genético deverá aproximar os estudiosos da complexidade desse tema.

Palavras-chave: Contatos domiciliares; Hanseníase; Suscetibilidade genética

**Abstract:** BACKGROUND - The transmission of leprosy has issues not understood due to the long incubation period and the fact that only a few of the exposed subjects get sick. Besides the exposure to the *M. leprae*, genetic susceptibility is an important risk fact for the disease.

OBJECTIVE - To study the transmission of leprosy in family clusters in an endemic urban area in the second district of Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brazil.

METHODS - Twenty families, who presented more than one case of the disease in a period of ten years, were studied, starting from 20 index cases. The patients were visited in their houses, for dermatologic and peripheral nerves examination.

RESULTS - There was a predominance of the disease among consanguineous contacts (69/75). The risk of getting leprosy among those who were consanguineous was 2.8 times higher than among those who were not consanguineous. Only 3 partners were sick among the 6 non-consanguineous, although only 14 offsprings were affected. In two families the disease was restricted to one generation, in five the disease was present in three generations and in thirteen there were two generations of persons with leprosy.

CONCLUSIONS - Although other risk factors, not focused in this paper, are involved in the transmission of leprosy, consanguinity shows a positive association and confirms the need of the epidemiologic surveillance of the relatives that are close to the leprosy patients. These are preliminary outcomes of a 70 families study. The inclusion of more families and the study of the genetic polymorphism will provide a better approach in this complex issue.

Keywords: Household contacts; Leprosy; Genetic susceptibility

<sup>1</sup> Trabalho realizado pelo curso de Pós-graduação em Dermatologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ - Rio de Janeiro (RJ), Brasil com o apoio da Netherlands Leprosy Relief - NLR.

<sup>2</sup> Mestre; Professora-assistente da Universidade Federal Fluminense - UFF; Doutoranda da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>3</sup> Mestranda em dermatologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>4</sup> Mestranda da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ - Rio de Janeiro (RJ), Brasil; gerente do Programa de Controle de Hanseníase de Duque de Caxias (RJ), Brasil.

<sup>5</sup> Mestranda em dermatologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>6</sup> Mestre; Doutora; Professora adjunta da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

## INTRODUÇÃO

Apesar de a prevalência global de hanseníase ter diminuído desde a introdução da poliquimioterapia (PQT) nos anos 80 e apenas nove países serem responsáveis por aproximadamente 87% dos novos casos registrados em 2004,<sup>1</sup> as taxas de detecção continuam altas. As razões para a continuada transmissão da hanseníase num contexto de ampla cobertura da PQT ainda não são bem compreendidas.<sup>2</sup>

Um dos fatores de risco para adoecer é a exposição ao *M. leprae*, por contato com pacientes multibacilares. Diversos estudos comprovam que esse risco é maior nos contatos domiciliares dos pacientes multibacilares (MB) do que nos paucibacilares (PB) e na população geral.<sup>3</sup> Outros estudos reportam risco aumentado em até 10 vezes em situação de mais de um caso no mesmo domicílio (co-prevalência).<sup>4</sup>

Antes da identificação do *M. leprae* por Hansen, a hanseníase era considerada doença herdada. Após essa descoberta várias evidências deram suporte à teoria de que a manifestação clínica da doença dependia não só de fatores ambientais, mas também da susceptibilidade individual.<sup>5,6</sup>

Estudos da distribuição familiar da hanseníase indicam relação entre as formas da doença e a relação de parentesco. Beiguelman<sup>7</sup> observou que, nas famílias em que o pai ou a mãe eram virchowianos, os parentes consangüíneos tiveram maior risco de desenvolver o mesmo tipo polar da doença. Além disso, ele observou que o risco de contrair outras formas era maior nos não consangüíneos. Esses achados foram confirmados nas Filipinas por Smith,<sup>8</sup> que verificou ser a hanseníase virchowiana três vezes mais prevalente quando um dos pais apresentava essa forma clínica do que quando nenhum dos pais apresentava essa ou qualquer outra forma de hanseníase.

Os estudos sobre a distribuição familiar também se preocuparam em mostrar o agrupamento familiar da doença.<sup>9</sup> A demonstração de que uma doença contagiosa apresenta agrupamento familiar talvez não signifique muito em termos genéticos, uma vez que pode indicar exposição ao agente etiológico mais do que susceptibilidade. Por outro lado, o agrupamento familiar de uma doença infecciosa é condição necessária, apesar de não suficiente, para se supor que um componente herdado do hospedeiro esteja envolvido.

Beiguelman<sup>7</sup> demonstrou agrupamento familiar da doença no Brasil. Morton<sup>10</sup> não confirma esses achados na Micronésia, mas a proporção de casos virchowianos naquela população (22%) era metade da observada no Brasil (45%), apesar de a prevalência global de hanseníase ser maior do que no Brasil.<sup>6,10</sup>

Serjeantson et al.,<sup>11</sup> analisando 340 famílias na Nova Guiné, concluíram em favor de herança multifatorial para susceptibilidade tanto à hanseníase virchowiana como à não virchowiana. Num estudo de 90 famílias filipinas, Smith<sup>12</sup> concluiu que seus dados não permitiram distinguir entre um modelo autossômico recessivo e uma hipótese multifatorial para susceptibilidade à hanseníase virchowiana. Haile,<sup>13</sup> ao estudar 75 famílias na Índia sugeriu uma herança recessiva para susceptibilidade a hanseníase tuberculóide.

Shields<sup>14</sup> não conseguiu diferenciar entre uma herança mendeliana e uma hipótese puramente ambiental como fator de risco.

Estudos de análise de segregação e altos índices de concordância da doença em gêmeos monozigóticos confirmam a hipótese de que a herança genética é componente importante da susceptibilidade.<sup>9,15,16</sup> O recente conhecimento do genoma humano e do *M. leprae* permite o aprimoramento de estudos genéticos em duas linhas metodológicas: identificação de uma região cromossômica com o fenótipo de interesse em famílias (*linkage analysis*) e verificação de associações, que testa a significância de relação entre um polimorfismo genético específico e um fenótipo em determinada população.<sup>17</sup>

Mira et al.<sup>18</sup> recentemente mapearam um locus no cromossomo 6, região q25-q26, de susceptibilidade à hanseníase estudando 197 famílias vietnamitas. Foi encontrada associação significativa entre hanseníase e 17 marcadores localizados num bloco de aproximadamente 80 kilo bases, que se superpõe a uma região reguladora compartilhada pelo gene associado à doença de Parkinson Park2 e o gene co-regulador PACRG. A posse de dois dos 17 alelos de risco foi altamente preditiva de doença. Esses achados foram confirmados num estudo de caso controle de uma amostra de 975 pacientes multibacilares não parentes, desenvolvido pela mesma equipe de pesquisadores da Fundação Oswaldo Cruz, do Rio de Janeiro.<sup>18</sup>

O presente estudo está inserido em um projeto que objetiva conhecer a dinâmica da transmissão familiar numa área endêmica urbana, associando a investigação do espaço de transmissão domiciliar e extradomiciliar com a análise do polimorfismo do gene PACRG. Os dados parciais aqui apresentados constituem uma aproximação inicial à complexidade desse tema.

O presente estudo está inserido em um projeto que objetiva conhecer a dinâmica da transmissão familiar numa área endêmica urbana, associando a investigação do espaço de transmissão domiciliar e extradomiciliar com a análise do polimorfismo do gene PACRG. Os dados parciais aqui apresentados constituem uma aproximação inicial à complexidade desse tema.

## MATERIAIS, MÉTODOS E CASUÍSTICA

Trata-se de inquérito domiciliar a partir de casos novos de hanseníase notificados (casos índice, CI) no período de 1998 a 2002, referentes a residentes no segundo distrito de Duque de Caxias, Estado do Rio de Janeiro, para estudo transversal da transmissão da hanseníase em famílias com mais de um

caso da doença (situação de co-prevalência), diagnosticado no intervalo de até 10 anos.

Neste estudo apresenta-se a análise dos primeiros 20 domicílios pesquisados no período de maio a outubro de 2004, de 70 inseridos nessa condição de co-prevalência, em 390 domicílios visitados, do total de 420 casos índices (CI) do projeto mencionado.

#### Definições utilizadas

- Caso índice: caso primário de hanseníase, notificado ao Sistema de Notificação de Agravos de Notificação Compulsória (Sinan) do Município de Duque de Caxias.

- Contato domiciliar: todos aqueles da mesma família ou não familiares que residiam no domicílio do CI, pelo período mínimo de três meses, até cinco anos antes do diagnóstico.

- Contato peridomiciliar: indivíduos que habitam o mesmo quintal pelo período definido acima.

- Contato social: indivíduos que, não habitando o peridomicílio, freqüentavam o domicílio do CI ou mantinham relação profissional ou de amizade fora do domicílio.

Foi realizada visita domiciliar (VD) com exame dermatoneurológico dos contatos e preenchimento de questionários, com as variáveis de interesse deste estudo (relação de parentesco com o caso índice, forma clínica de hanseníase, sexo), entre outras aqui não abordadas. Cada domicílio foi visitado até três vezes durante 2004, de modo a reduzir as perdas do estudo, com duração prevista até 2008.

Os recursos humanos e coordenação são do Curso de Pós-Graduação em Dermatologia da UFRJ e da SMS-DC. O apoio financeiro foi da Netherlands Leprosy Relief (NLR).

**Análise dos dados** – Os dados secundários da coorte de pacientes do estudo foram obtidos na SMS-DC (Sinan) e prontuários de unidades de saúde do segundo distrito, e os dados primários, colhidos em questionários processados no programa EPI-INFO/WHO/6.01.

**Aspectos éticos** – Trabalho aprovado pelo comitê de ética do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF). Todos os pacientes foram informados dos objetivos da pesquisa. Os CIs e os contatos deram autorização prévia, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, para realização da VD.

#### RESULTADOS

Em 20 CIs, correspondendo a 20 famílias, foram identificados 254 contatos e examinados 197 deles. Os 77 (30,31%) contatos não examinados referem-se àqueles que haviam falecido, não residiam mais no domicílio ou não estavam presentes no

momento do exame.

O quadro 1 apresenta as informações referentes às variáveis já indicadas. Observa-se que nas 20 famílias foram identificados no período determinado para o estudo 75 casos de hanseníase, incluindo os 20 CIs, dos quais 16 eram MB, e quatro, PB. Em 12 desses casos, entretanto, verificou-se que o CI não era de fato o caso primário na família. Em quatro casos, em que o CI foi o caso primário na família, observou-se a existência de pacientes multibaciales entre seus contatos sociais (não incluídos entre os 75 casos analisados). Em outras quatro famílias, o caso índice foi o caso primário e não tinha conhecimento de outros casos entre seus contatos sociais. Dos 75 acometidos, 32 eram do sexo feminino, e 43, do masculino.

Dos 254 contatos 55 tinham hanseníase, seis deles diagnosticados por ocasião do inquérito para este estudo. Dos 55 contatos considerados doentes, 42 foram visitados e submetidos a exame, e 13 foram considerados doentes a partir de informações colhidas com os familiares, apesar de não examinados. Dos acometidos, 69% eram consangüíneos, e 6%, não consangüíneos, entre esses, três eram cônjuges. Dos consangüíneos, 67% estavam entre os consangüíneos de primeiro grau. A tabela 1 e o gráfico 1 demonstram a associação entre consangüinidade e adoecimento.

A análise da tabela 1 mostra que a possibilidade de adoecer entre os consangüíneos foi 2,8 vezes maior do que a verificada entre os não consangüíneos em um mesmo espaço geográfico e relações de parentesco de primeiro (consangüíneo), segundo (consangüíneo) terceiro (não consangüíneo) e quarto graus (relacionamento social com freqüência ao domicílio e peridomicílio).

Os heredogramas foram confeccionados com base nas informações fornecidas no inquérito familiar. Das famílias avaliadas apenas duas apresentaram casos restritos a uma única geração, tendo em cinco havido acometimento de três gerações (Figura 1), e em 13 de duas gerações (Figura 2). A relação de parentesco aqui considerada (vide legenda no Quadro 1) tem como vinculação sempre o CI.

#### DISCUSSÃO

O longo período de incubação, a evolução insidiosa e o preconceito, responsável pela omissão de informação nos meios familiar e social, dificultam o conhecimento das fontes de infecção de casos novos de hanseníase, especialmente em áreas urbanometropolitanas. A forma da doença, bem como a proximidade do caso primário, é fator que contribui para o risco de adoecer. Ampliando os critérios da condição de contato para além daqueles domiciliares, a maioria dos casos incidentes poderia estar relaciona-

**QUADRO 1:** Distribuição dos 75 casos de hanseníase em 20 focos familiares, de acordo com gerações acometidas, classificação MB/PB e consangüinidade

	Gerações acometidas	Relação de parentesco									Total
		Consangüíneo						Não consangüíneo			
		1º grau			2º grau			3º grau			
		MB	PB	NC	MB	PB	NC	MB	PB	NC	
C1 MB	1a	1	–	–	–	–	–	–	–	–	1
C2 MB	1a e 2a	1	1	–	–	1	–	–	–	–	3
C3 MB	1a, 2a, 3a	–	–	–	2	–	–	1	–	–	3
C4 MB	1a, 2a, 3a	1	–	–	–	1	–	–	–	–	2
C5 PB	1a, 2a	–	1	–	–	–	–	–	–	–	1
C6 MB	1a, 2a	2	–	–	–	–	–	–	–	–	2
C7 MB	1a, 2a	1	1	–	–	–	–	–	–	–	2
C8 MB	1a, 2a	1	1	–	–	–	–	–	–	–	2
C9 MB	1a, 2a, 3a	6	1	–	–	1	2	–	–	–	10
C10 MB	1a, 2a	–	–	–	–	2	–	–	–	–	2
C11 MB	1a, 2a	5	–	–	–	–	–	1	–	–	6
C12 MB	1a, 2a	1	–	–	1	–	–	–	–	–	2
C13 MB	1a, 3a	–	–	–	–	1	–	–	–	–	1
C14 PB	1a, 2a, 3a	–	2	–	–	–	–	–	1	–	3
C15 MB	1a	–	1	–	–	–	–	–	–	–	1
C16 MB	1a, 2a	1	1	–	–	–	–	–	–	–	2
C17 MB	1a, 2a, 3a	–	1	1	–	–	–	–	–	–	2
C18 MB	1a, 2a	1	–	–	–	–	–	–	1	–	2
C19 PB	1a, 2a	3	–	–	–	–	–	–	–	–	3
C20 MB	1a, 2a	1	–	1	–	1	–	1	1	–	5
		<b>25</b>	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>–</b>	<b>55</b>
<b>20</b>			<b>67 (%)</b>								<b>75</b>

Legendas: MB, multibacilar; PB, paucibacilar; NC, não classificada; 1º grau, pai, mãe, irmãos; 2º grau, os demais parentes consangüíneos (tios, primos de 1º grau); 3º grau, parentes não consangüíneos (cônjuge, sogros, nora, cunhada...)

da a um caso prévio de hanseníase, a exemplo da tuberculose.

Os portadores de hanseníase e mesmo os profissionais de saúde freqüentemente não estão atentos a qualquer contato prévio com a doença, e na maioria dos casos incidentes não é possível relacionar com outros casos de hanseníase. No segundo distrito de Duque de Caxias, de 1998 a 2002 foram detectados focos familiares em apenas 18% dos casos novos notificados no período do estudo (70/390 domicílios), mas essa informação pode não representar a realidade, uma vez que muitos familiares desconhecem a existência de casos na família, às vezes dentro da própria casa. Além disso, convém lembrar o importante fator da desagregação familiar em áreas de população migrante.

Essa situação está sendo observada neste estudo. A perda de 30% de contatos em 20 domicílios analisados demonstra a dificuldade de um trabalho de campo dessa natureza em área metropolitana.

Espera-se que alguns desses casos sejam recuperados até o final do projeto. Mesmo assim, os dados reforçam a importância da investigação epidemiológica, com mais da metade dos CIs (12/20) conduzindo à fonte de infecção primária. Observa-se que 27% dos membros dessas 20 famílias foram afetados pela hanseníase.

A existência de casos MB nas relações sociais de quatro CIs também aponta para a importância dessa fonte fora do domicílio em áreas urbanas, como demonstrado em áreas endêmicas da Indonésia.<sup>19</sup>

O dado mais importante do trabalho é a predominância da consangüinidade entre os que adoeceram (69/75), bem como o fato de apenas três cônjuges (dois MB, e um PB) serem acometidos entre os seis doentes não consangüíneos. Além disso, a possibilidade de adoecer entre os consangüíneos foi 2,8 vezes maior do que entre os não consangüíneos (Quadro 1, Tabela 1 e Gráfico 1).

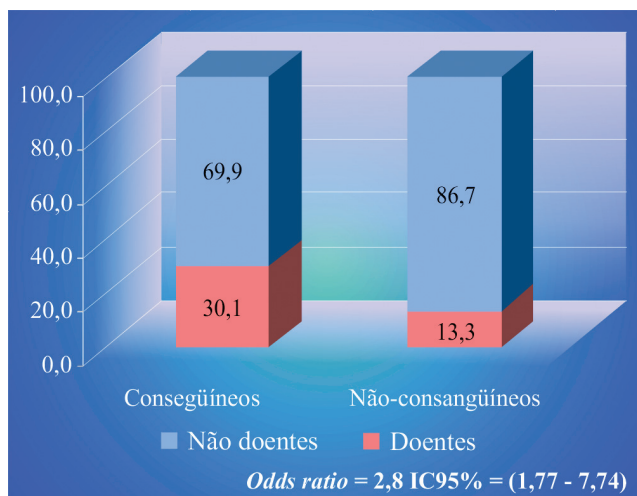
Observa-se no quadro 1 que, dos 55 casos rela-

**TABELA 1:** Casos de hanseníase, de acordo com a consangüinidade, identificados em 20 famílias no Município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro

Situação dos contatos	Doentes		Não doentes		Total	
	N	%	N	%	N	%
Consangüíneos	69	30,1	160	69,9	229	100
Não consangüíneos	6	13,3	39	86,7	45	100
<b>Total</b>	<b>75</b>	<b>27,4</b>	<b>199</b>	<b>72,6</b>	<b>274</b>	<b>100</b>

\* Incluídos os 20 casos índice  
 p=0,02      Odds ratio=2,80      IC 95% (1,77-7,74)

**GRÁFICO 1:** Casos de hanseníase segundo consangüinidade, identificados em 20 famílias em Duque de Caxias



cionados aos 20 CIs, 37 estão na relação de parentesco de grau 1 (67%), reforçando a importância da vigilância dos contatos familiares, mesmo em áreas urbanas endêmicas.

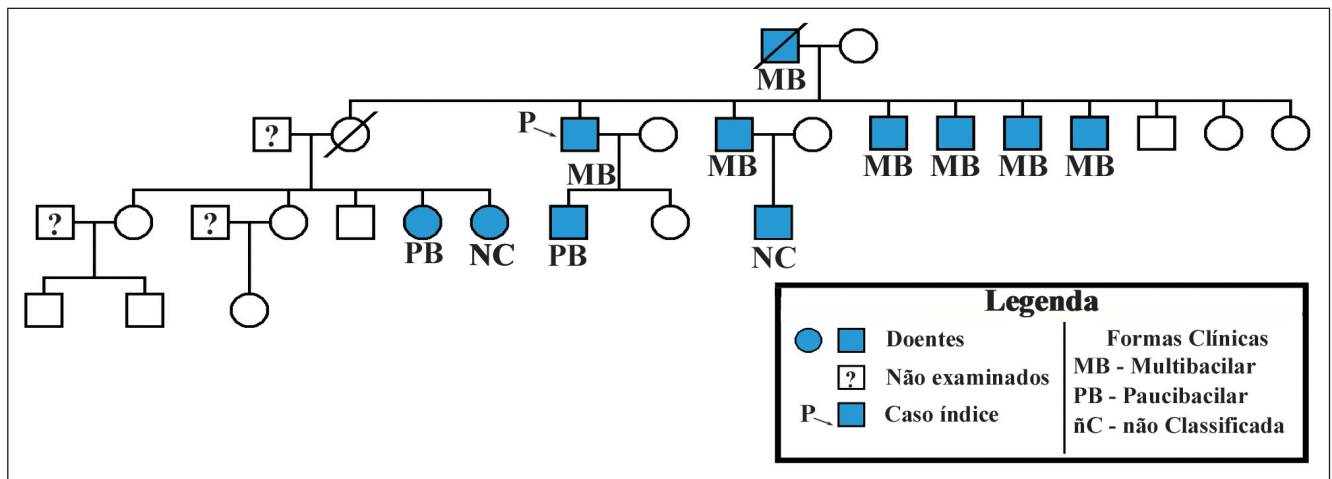
Os heredogramas ilustram o acometimento de

três gerações em um quarto dos casos e aponta para a deficiente vigilância de contatos no país. Entretanto, a complexidade da otimização dessa atividade em área urbana é fato concreto. Nesse sentido a pesquisa contribuiu com o diagnóstico precoce de seis novos casos durante sua execução.

O mapeamento do genoma humano tem possibilitado a associação de polimorfismos de nucleotídeo único SPN com susceptibilidade a doenças. A hipótese da susceptibilidade genética tem sido corroborada recentemente por achados positivos de associação de alelos de risco para a hanseníase. Pretende-se aprimorar este estudo com a inclusão de maior número de famílias e com a continuação da investigação do polimorfismo do gene PACRG, que já mostrou associação positiva com a hanseníase.<sup>18</sup>

**CONCLUSÕES**

Embora existam outros fatores de risco envolvidos na transmissão da hanseníase (fatores ambientais, sociais, epidemiológicos) não abordados nesta apresentação, a consangüinidade mostra associação estatística positiva e reforça a necessidade da vigilância dos contatos familiares. Uma observação qualitativa também considerada é o número de três cônjuges



**FIGURA 1:** Exemplo de heredograma acometendo três gerações (referente à família 9)

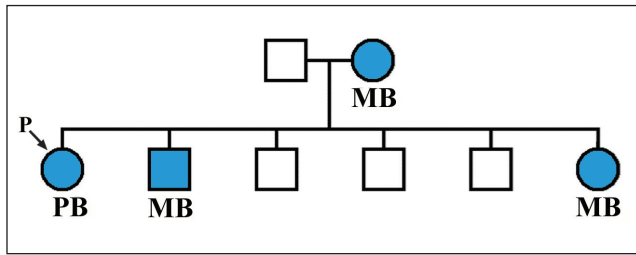


FIGURA 2: Exemplo de heredograma com acometimento de duas gerações (referente à família 19)

(não consanguíneos, mas com grande exposição ao CI) afetados em comparação ao de filhos (14) acometidos pela doença. Estes são dados parciais de um inquérito de 420 casos índice.

Os dados permitem concluir pelo fator genético na susceptibilidade à infecção pelo *M. leprae*, o que será mais bem elucidado pela continuidade da pesquisa, quanto ao polimorfismo genético. □

#### AGRADECIMENTOS

Este trabalho não seria possível sem a ajuda dos enfermeiros e agentes de saúde comunitários: Ana Cristina de Lima, Andréia Emília Dias da Silva, Elaine Oliveira da Silva, Fábio Luiz da Penha Ignácio, Márcia Jorge da Silva e Rita Gomes Lourenço, e dos alunos de graduação de medicina: Débora Cristina de Moraes, Laura Araújo Serpa, Lizelle Winkelströter Correa, Mariana Póvoa de Almeida Correa e Rafael Amaral Albuquerque. Foram também fundamentais o apoio da SMS-DC, Curso de Pós-Graduação e Serviço de Dermatologia do HUCFF/UFRJ e da NLR-Brasil, e a hospitalidade dos residentes do segundo Distrito de Duque de Caxias.

#### REFERÊNCIAS

- World Health Organization. [homepage on the internet]. Global leprosy situation 2004. *Weekly Epidemiol Rec*. 2005;13:118-24. [updated 2005 April 30]. Available from: <http://www.who.int/wer/2005/en/wer8013.pdf>.
- Meima A, Smith WC, van Dartmarssen GJ. The future incidence of leprosy: a scenario analysis. *Bull World Health Organ*. 2004;82:373-80.
- Fine PE, Sterne JA, Ponnighaus JM, Bliss L, Sauti J, Chihana A, et al. Household and dwelling contact as risk factors for leprosy in northern Malawi. *Am J Epidemiol*. 1997;146:91-102.
- Matos HJ, Duppre N, Alvim MF, Machadovieira LM, Sarno EN, Struchiner CJ. Epidemiologia da hanseníase em coorte de contatos intradomiciliares no Rio de Janeiro (1987-1991). *Cad Saude Publica*. 1999;15:533-42.
- Vijayakumaran P, Jesudasan K, Mozhi NM, Samuel JDR. Does MDT arrest transmission of leprosy to household contacts? *Int J Lepr*. 1998;66:125-30.
- Rotberg, A. Some aspects of immunity in leprosy and their importance in epidemiology, pathogenesis, and classification of forms of the disease. *Rev Bras Leprol*. 1937;5:45-97.
- Beiguelman, B. An appraisal of genetic studies in leprosy. *Acta Genet Med Gemellol*. 1972;17:21-52.
- Smith DG. The genetic hypothesis for susceptibility lepromatous leprosy. *Human Genet*. 1978;50: 163-77.
- Frost WH. The Familial Aggregation of Infectious Diseases. *American Jour Pub Health*. 1938;28:7-13.
- Morton NE, Mac Lean CJ. Analysis of family resemblance III complex segregation analysis of quantitative traits. *Am J Hum Genet*. 1974, 26: 489-503.
- Serjeantson SW, Wilson SR, Keats BSB. The genetics of leprosy. *An Hum Biol*. 1979;6:375-93.
- Smith DG, Blumberg BS, Guinto RS, Wittenstein FS. Genetics in leprosy. In: Chatterjee BR, editor. *A window on leprosy*. Gandhi Memorial Leprosy Foundation. The statesman Commercial Press, Calcutta, India;1987.p.82-102.
- Haile RWC, Iselius L, Fine PEM, Morton NE. Segregation and linkage analysis of 72 leprosy pedigrees. *Human Hered*. 1985;35:43-52.
- Shields ED, Russel DA, Periak-Vance MA. Genetic epidemiology and susceptibility to leprosy. *J Clin Invest*. 1987;79: 1139-1143.
- Beiguelman, B. Genetics in Leprosy. *Hansen Int (Special)*. 1998:s103-10.
- Chakravarti MR, Vogel F. A twin study on leprosy. In: *Topics in Human Genetics*. New York : Georg Thieme Verlag Stuttgart; 1973.
- Casanova JL, Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: The human model. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:581-620.
- Mira MT, Alcais A, Thuc NV, Moraes MO, Di Flumeri C, Thai VH, et al. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. *Nature*. 2004;427:636-40.
- Van Beers SM, Hatta M, Klatser PR. Patient contact is the major determinant in incident leprosy: implications for future control. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1999;67:119-28.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Sandra Maria Barbosa Durães  
Rua Gilberto Cardoso 230/904 – Leblon  
22430-070 - Rio de Janeiro - RJ  
Tels.: (21) 2512-4821 / Fax: (21)2562-2580  
E-mail: [smbduraes@yahoo.com.br](mailto:smbduraes@yahoo.com.br)