

Imunomodulação por microfilarias e sua implicação na reação imune contra diferentes antígenos vacinais

Immunomodulation by microfilaria and its implication in the immune reaction against different vaccine antigens

Inmunomodulación por microfilarias y su implicación en la reacción inmune frente a diferentes antígenos vacunales

Recebido: 01/08/2022 | Revisado: 09/08/2022 | Aceito: 10/08/2022 | Publicado: 19/08/2022

Alessandra de Oliveira Cruz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4421-441X>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: alessandra130778@gmail.com

Uziel Ferreira Suwa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6373-1271>

Instituto Leônidas e Maria Deane - FIOCRUZ, Brasil

E-mail: uzielsuwa@gmail.com

Resumo

Este estudo aborda as Mansonellas que estão entre as causas mais comuns de parasitoses sanguíneas e encontram-se amplamente distribuídas em toda a África e América Latina. Diante deste contexto, este trabalho tem como objetivo dissertar sobre a imunomodulação produzida por mansonelose e sua implicação na reação imune contra diferentes antígenos vacinais. Para que fosse possível o alcance deste objetivo, foi utilizada a metodologia para a pesquisa bibliográfica com auxílio dos sites Biblioteca Virtual de Saúde, Scielo – Scientific Electronic Library Online, Lilacs – Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde e NIH-NCBI-Pubmed – Centro Nacional de Informação Biotecnológica – Biblioteca Nacional de Medicina. Nestes sites foram utilizados os descritores: Filárias, Imunologia, Mansonelas e Vacina. A imunomodulação produzida por nematoides filariais predispõe a que se estenda a outros antígenos não-filíarios. Assim, a infecção filarial pode ter profunda implicação na reação imune contra outros antígenos, sejam eles vacinas, alérgenos ambientais ou outras infecções. Desta forma, a imunossupressão parece ser a chave nas infecções crônicas por filárias, onde diferentes mecanismos altamente eficazes são utilizados pelos parasitos para promover sua sobrevivência. Com isso, essas infecções acabam apresentando uma característica extremamente relevante que é sua propensão em induzir efeitos regulatórios a uma variedade de respostas imunes, incluindo respostas a vacinas e outros agentes infecciosos.

Palavras-chave: Filárias; Imunologia; Mansonelas; Vacinas.

Abstract

This study addresses the Mansonellas which are among the most common causes of blood parasites and are widely distributed throughout Africa and Latin America. Given this context, this work aims to discuss the immunomodulation produced by mansonellosis and its implication in the immune reaction against different vaccine antigens. In order to achieve this objective, a methodology was used for the bibliographic research with the help of the websites Biblioteca Virtual de Saúde, Scielo – Scientific Electronic Library Online, Lilacs – Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde and NIH. -NCBI-Pubmed – National Center for Biotechnology Information – National Library of Medicine. The following descriptors were used on these sites: Filaria, Immunology, Mansonelas and Vaccine. Immunomodulation produced by filarial nematodes predisposes them to spread to other non-filarial antigens. Thus, filarial infection may have a profound implication in the immune reaction against other antigens, be they vaccines, environmental allergens or other infections. Thus, immunosuppression seems to be the key in chronic filarial infections, where different highly effective mechanisms are used by the parasites to promote their survival. As a result, these infections end up presenting an extremely relevant characteristic, which is their propensity to induce regulatory effects on a variety of immune responses, including responses to vaccines and other infectious agents.

Keywords: Filaria infection; Mansonella; Immunomodulatory agentes; Vaccine.

Resumen

Este estudio aborda las Mansonellas, que se encuentran entre las causas más comunes de parásitos sanguíneos y están ampliamente distribuidas en África y América Latina. En este contexto, este trabajo tiene como objetivo discutir la inmunomodulación producida por la mansonelosis y su implicación en la reacción inmune frente a diferentes

antígenos vacinales. Para lograr este objetivo, se utilizó una metodología para la investigación bibliográfica con la ayuda de los sitios web Biblioteca Virtual de Saúde, Scielo – Scientific Electronic Library Online, Lilacs – Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde y NIH -NCBI-Pubmed – Centro Nacional de Información Biotecnológica – Biblioteca Nacional de Medicina. En estos sitios se utilizaron los siguientes descriptores: Filaria, Inmunología, Mansonelas y Vacuna. La inmunomodulación producida por los nematodos filariales los predispone a propagarse a otros antígenos no filariales. Por tanto, la infección por filarias puede tener una profunda implicación en la reacción inmunitaria frente a otros antígenos, ya sean vacunas, alérgenos ambientales u otras infecciones. Así, la inmunosupresión parece ser la clave en las infecciones crónicas por filarias, donde los parásitos utilizan diferentes mecanismos altamente efectivos para promover su supervivencia. Como resultado, estas infecciones terminan presentando una característica sumamente relevante, que es su propensión a inducir efectos reguladores sobre una variedad de respuestas inmunes, incluidas las respuestas a vacunas y otros agentes infecciosos.

Palabras clave: Infección por filaria; Mansonela; Agentes inmunomoduladores; Vacuna.

1. Introdução

As filaríases são doenças tropicais negligenciadas causadas por parasitos conhecidos por filárias, cujas formas adultas parasitam o sistema linfático, cavidade abdominal e os tecidos de vertebrados (Otabil; Tenkorang, 2015). As microfilárias, formas jovens deste parasito, são encontradas no sangue ou na pele, dependendo da espécie (Knopp et al., 2012). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 120 milhões de pessoas foram infectadas com filariose no ano de 2000, e, atualmente, 947 milhões de pessoas em 54 países vivem em área de risco para essas infecções parasitárias (OMS, 2017).

As filaríases mais conhecidas no Brasil são a bancroftose e a oncocercose por serem doenças debilitantes com um alto impacto social e econômico (Fontes et al., 2012). A mansonelose, por sua vez, é uma doença parasitária causada pelo helminto denominado *Mansonella* (Nematoda; Filarioidea; Onchocercidae), existem três espécies distintas com capacidade de infectar humanos: *Mansonella perstans*, *Mansonella ozzardi* e *Mansonella streptocerca* (CDC, 2013). Esses parasitos são transmitidos por meio da picada de simulídeos (Diptera) e/ou culicídeos (Diptera, Ceratopogonidae) que estão presentes em toda África, América Latina e Caribe (Shelley; Coscarón, 2001; Shelley; et al., 1980).

As *Mansonellas* estão entre as causas mais comuns de parasitoses sanguíneas e encontram-se amplamente distribuídas em toda a África e América Latina (Lima et al., 2016; Medeiros et al., 2017). A filária *M. ozzardi* (Nematoda, Onchocercidae) tem ampla distribuição geográfica nas Américas estando presente desde o México até o norte da Argentina, com exceção de Chile, Uruguai e Paraguai (Veggiani Aybar; et al., 2016; Medeiros; et al., 2014). Também, há relatos de que este nematoide esteja presente no hemisfério oriental (Crainey; et al., 2016). No Brasil, a *M. ozzardi* é encontrada nos estados do Acre (Adami et al., 2014), Amazonas (Deane, 1949 a e; Deane, 1949b), Mato Grosso (alto rio Xingu) e Roraima (D'andretta; et al., 1969; Oliveira, 1963). No Amazonas, possui ampla distribuição e infecta comunidades indígenas e ribeirinhas dos rios Purus, Juruá, Jutai, Javari, Japurá, Negro, Solimões e seus afluentes (Lacerda & Rachou, 1956; Medeiros et al., 2009; Medeiros; Pessoa, 2015).

A *M. perstans* está presente em 33 países da África com elevada prevalência (Simonsen; et al., 2011), nas Américas esta filária está presente na Colômbia (Kozek et al., 1983), Guiana ocidental (Orihel, 1967), Venezuela (Gómez; Guerrero, 2000), e foi descrita molecularmente pela primeira vez no Brasil, no município de São Gabriel da Cachoeira no estado do Amazonas (Silva et al., 2017). E a *M. streptocerca* tem sua distribuição limitada ao continente africano, onde ocorre nas áreas de floresta tropical da África Central e Ocidental, bem como em Uganda (Muller, 2002).

Recentemente, foi descrita por Crainey et al. (2020) utilizando rtPCR e o método de sequenciamento em grande escala chamado de "deep sequencing" a co-infecção de *M. ozzardi* com *M. perstans*, esta descrição traz consigo implicações importantes no tratamento, epidemiologia, diagnóstico e controle desta doença.

No que se refere ao tratamento da mansonelose por *M. ozzardi*, não há um padrão adotado, é utilizado o mesmo medicamento preconizado para a oncocercose, uma dose única de 0,15 mg/kg de ivermectina (Mectizan®) (Basano et al., 2014). Para a mansonelose causada por *M. perstans*, a ivermectina apresenta dificuldade para a eliminação desses parasitas, e

se administrada, causa sérias reações. Ainda não há concordância em relação ao tratamento deste parasito, o qual tem sido adotado albendazol, tiabendazol, DEC (dietilcarbamazina) e mebendazol no combate a microfilaremia (Asio; Simonsen; Onapa, 2009; Coulibaly et al., 2009; Duongl et al., 1998). No entanto, o DEC é considerado o medicamento mais recomendado no tratamento de *M. perstans* e, a combinação de DEC mais mebendazol tem melhor atividade microfilaricida (Bregani et al., 2006).

Neste contexto de tratamento, a terapia com o antimicrobiano doxiciclina tem demonstrado sua eficácia na eliminação de vermes adultos de *M. perstans*, uma vez que as *Mansonellas* abrigam as bactérias endossimbiontes do gênero *Wolbachia*, dessa forma este medicamento também pode ser eficaz no tratamento para co-infecções com *M. ozzardi*, tornando esta terapia com potencial curativo na Amazônia (Ta-Tang et al., 2018; Batsa et al., 2019).

Embora a mansonelose tenha uma distribuição ampla global, pouco se sabe sobre a patologia desta doença, principalmente quando se trata da sintomatologia (Medeiros et al., 2017; Nutman et al., 2016). Alguns estudos realizados na Amazônia brasileira encontraram correlações significativas entre infecções por *M. ozzardi* e certos sintomas clínicos (Tavares, 1981; Batista; et al., 1960; Martins et al., 2010; Basano et al., 2014), no entanto, em outras regiões não amazônicas estas correlações não foram comprovadas para a *M. perstans* e *M. spreptocerca* (Bassene et al., 2015; Fischer; et al., 1997; Bamuhiiga, 1998).

Esta não comprovação não significa que a mansonelose seja completamente assintomática fora da região amazônica, pois a maioria dos estudos epidemiológicos utilizados para investigar a sintomatologia tiveram amostras pequenas e utilizaram técnicas de diagnóstico de baixa sensibilidade (gota espessa de sangue) e, portanto, não obtiveram poder estatístico suficiente para assinalar correlações sobre a sintomatologia. Apesar disso, os sintomas associados à mansonelose frequentemente se confundem com os de outras doenças comuns às áreas endêmicas, como os da malária e outras doenças tropicais do mundo, dificultando o diagnóstico clínico desta patologia (Medeiros Et Al., 2014; Medeiros; et al., 2010).

Diante deste contexto, este artigo tem como objetivo dissertar sobre a imunomodulação produzida por mansonelose e sua implicação na reação imune contra diferentes antígenos vacinais.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, em que foi utilizada a metodologia para a pesquisa bibliográfica de acordo com Rother (2007), esta teve auxílio dos sites Biblioteca Virtual de Saúde (brasil.bvs.br), Scielo – Scientific Electronic Library Online, Lilacs – Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde e NIH-NCBI-Pubmed – Centro Nacional de Informação Biotecnológica – Biblioteca Nacional de Medicina para a busca do material a ser selecionada e descrito. Nestes sites foram utilizados os descritores: Infecção por filária, *mansonellas*, agentes de imunomodulação e vacina. Para a composição desta revisão foram selecionados livros, capítulos de livros, artigos, dissertações e teses publicados nos sites supracitados com referência aos descritores em qualquer período ou ano, em língua portuguesa e inglesa. Como critérios de exclusão, foram descartados os manuais, resumos de congresso, trabalhos incompletos e trabalhos que não abordassem o tema trabalhado.

3. Resultados e Discussão

Dolo et al. (2012) fez observações importantes as quais sugerem que as infecções por mansonelose podem influenciar a resposta do sistema imunológico humano podendo fragilizá-lo para o desenvolvimento de infecções secundárias, como a malária em jovens e crianças. É possível que a maneira pela qual a mansonelose influencia outras infecções patogênicas possa realmente representar uma proporção muito substancial de sua patogenicidade e de sua carga total de doença (Simonsen et al., 2014).

Além da carga de doenças e do seu papel em interferir nos diagnósticos de controle de doenças tropicais, a mansonelose também poderia estar afetando negativamente a saúde global, especificamente na eficácia de programas de vacina (Borkow; Bentwich, 2000, 2008). Para uma vacinação bem-sucedida contra a maioria das doenças bacterianas e virais, é necessária uma resposta Th1 eficiente. Quando se observou a capacidade imunizante de algumas vacinas, normalmente bastante eficazes, se encontrava prejudicada nos países em desenvolvimento, sugeriu-se a hipótese de que a infecção por helmintos poderia estar correlacionada com a resposta ineficiente. Por exemplo, na vacinação contra o tétano, a capacidade de resposta ao toxóide tetânico (TT) é diminuída em indivíduos co-infectados por filárias (Nookala et al., 2004). Um estudo em áreas onde a oncocercose é endêmica, indicou que após vacinação com uma dose única de vacina com TT concentrada, somente 7,1% dos pacientes com oncocercose soroconverteram, contra 44,5% do grupo controle não-infectados (Prost et al., 1979).

Em outro estudo, embora as infecções com baixas parasitemias de *O. volvulus* não tenham afetado a resposta de anticorpos contra o tétano, aquelas com altas parasitemias prejudicaram a resposta IgG específicas contra a vacina, além disso, níveis de IFN- γ foram significativamente mais elevados em não-infectados com filária. De forma contrária, indivíduos infectados produzem IL-10 de forma diferente que os indivíduos endêmicos normais (Cooper et al., 1998). A hipótese de que o mecanismo que reduz a resposta imune a outros antígenos esteja envolvido com a IL-10 está baseado em estudos posteriores e é compatível com o quadro de uma rede regulatória que é desencadeada por células T parasito-específica, mas que se estende a outros antígenos regulando células apresentadoras de antígenos através de produção de citocinas não-específicas (Hoerauf et al., 2005). Costa et al. (2018) sugerem que a resposta imune para infecção por *M. ozzardi* é modulada pelo eixo IL-6/IL-10, onde a IL-6 contribui para a atividade pró-inflamatória e a IL-10 modula a resposta imune Th1, Th2 e Th17.

Estudos com outras espécies de helmintos também mostraram essa mesma tendência, verificou-se que as infecções por *A. lumbricoides* prejudicam as respostas imunes à vacina oral contra a cólera, diminuindo a taxa de soroconversão e os títulos de anticorpos para a vacina (Cooper et al., 2000, 2000b). Considerando as vacinas não orais, em um estudo na Etiópia, a vacinação com Bacille Calmette-Guerin (BCG) induziu a resposta celular imune contra PPD (tuberculin purified protein derivative) em adultos infectados com helmintos intestinais e tratados com anti-helmínticos, mas não em indivíduos infectados tratados com placebo (Elias et al., 2005).

Diante disso, a imunomodulação produzida por nematoides filariais predispõe a que se estenda a outros antígenos não-filariais. Assim, a infecção filarial pode ter profunda implicação na reação imune contra outros antígenos, sejam eles vacinas, alérgenos ambientais ou outras infecções (Hoerauf et al., 2005). Desta forma, a imunossupressão parece ser a chave nas infecções crônicas por filárias, onde diferentes mecanismos altamente eficazes são utilizados pelos parasitos para promover sua sobrevivência. Com isso, essas infecções acabam apresentando uma característica extremamente relevante que é sua propensão em induzir efeitos regulatórios a uma variedade de respostas imunes, incluindo respostas a vacinas e outros agentes infecciosos.

Até o momento, pouco se sabe sobre a imunologia de indivíduos infectados por *M. ozzardi*, apesar disso, no Amazonas, existem 22 municípios com a presença notificada da mansonelose, com uma estimativa aproximada de 160.000 mil infectados e mais de 600 mil pessoas vivendo sob o risco de se infectar por mansonelose (Basano et al., 2014). Assim sendo, há uma grande quantidade de indivíduos expostos a uma infecção crônica que, por ser considerada assintomática ou apresentar poucos sintomas inespecíficos, permanecem não diagnosticadas e conseqüentemente não tratadas. As conseqüências imunológicas dessas infecções permanecem desconhecidas, especialmente sobre o impacto da mansonelose nos programas de vacinação na região Amazônica.

4. Considerações Finais

À medida que ganhamos maior compreensão da resposta complexa necessária para a ejeção de parasitas, tentamos aplicá-la ao desenvolvimento de vacinas contra infecções por helmintos. No entanto, até o momento, nenhuma vacina foi desenvolvida para infecções por helmintos humanos. As razões para isso incluem a interação sutil e complexa de fatores necessários para a ejeção, o potencial de dano colateral ao hospedeiro, o risco de anafilaxia em populações infectadas e a falta de antígenos imunodominantes únicos definidos. Finalmente, a resposta imune regulatória competitiva, que é conhecida por suprimir a vacinação de espectadores, significa que a vacinação pode ser uma estratégia de sucesso apenas em populações curadas de infecções por helmintos por anti-helmínticos ou em crianças previamente virgens de helmintos.

Deste modo entende-se que a mansonelose tem papel importante na imunomodulação da resposta de vacinas, não atingindo sua finalidade, fazendo com o vacinado não ganhe anticorpos específicos contra as doenças que são preveníveis por vacina.

Esse campo da pesquisa, assim como todos os outros que envolvem doenças negligenciadas, e, principalmente, a mansonelose, necessitam de mais pesquisas para que consigamos descrever assertivamente a imunomodulação das microfilárias e o processo imune regulatório de outros helmintos relacionados a eficácia de todas as vacinas disponíveis.

Referências

- Asio, S. M., Simonsen, P. E., & Onapa, A. W. (2009). A randomised, double-blind field trial of ivermectin alone and in combination with albendazole for the treatment of *Mansonella perstans* infections in Uganda. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 103(3), 274–279.
- Bamuhiga J. T. (1998). *Mansonella streptocerca*: another filarial worm in the skin in Western Uganda. *Community eye health*, 11(26), 28.
- Basano, S., Fontes, G., Medeiros, J. F., Aranha Camargo, J. S., Souza Vera, L. J., Parente Araújo, M. P., Pires Parente, M. S., Mattos Ferreira, R., Barreto Crispim, P. d., & Aranha Camargo, L. M. (2014). Sustained clearance of *Mansonella ozzardi* infection after treatment with ivermectin in the Brazilian Amazon. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 90(6), 1170–1175.
- Bassene, H., Sambou, M., Fenollar, F., Clarke, S., Djiba, S., Mourembou, G., L Y, A. B., Raoult, D., & Mediannikov, O. (2015). High Prevalence of *Mansonella perstans* Filariasis in Rural Senegal. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 93(3), 601–606.
- Batista, D., Oliveira, W. R. & Rabello, V. D. (1960) Estudo da patogenicidade da *Mansonella ozzardi* e da sintomatologia da mansonelose. *Revista instituto medicina tropical de São Paulo*, 2(5), 281–289.
- Batsa Debrah, L., Phillips, R. O., Pfarr, K., Klarmann-Schulz, U., Opoku, V. S., Nausch, N., Owusu, W., Mubarik, Y., Sander, A. L., Lämmer, C., Ritter, M., Layland, L. E., Jacobsen, M., Debrah, A. Y., & Hoerauf, A. (2019). The Efficacy of Doxycycline Treatment on *Mansonella perstans* Infection: An Open-Label, Randomized Trial in Ghana. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 101(1), 84–92.
- Borkow, G., & Bentwich, Z. (2000). Eradication of helminthic infections may be essential for successful vaccination against HIV and tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 78(11), 1368–1369.
- Borkow, G., & Bentwich, Z. (2008). Chronic parasite infections cause immune changes that could affect successful vaccination. *Trends in parasitology*, 24(6), 243–245.
- Borkow, G., Teicher, C., & Bentwich, Z. (2007). Helminth-HIV coinfection: should we deworm?. *PLoS neglected tropical diseases*, 1(3), e160.
- Bregani, E. R., Rovellini, A., Mbaïdoum, N., & Magnini, M. G. (2006). Comparison of different anthelmintic drug regimens against *Mansonella perstans* filariasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 100(5), 458–463.
- CDC. (2016) Centers for Disease Control and Preventions. <<http://www.cdc.gov>>.
- Cooper, P. J., Chico, M. E., Losonsky, G., Sandoval, C., Espinel, I., Sridhara, R., Aguilar, M., Guevara, A., Guderian, R. H., Levine, M. M., Griffin, G. E., & Nutman, T. B. (2000a). Albendazole treatment of children with ascariasis enhances the vibriocidal antibody response to the live attenuated oral cholera vaccine CVD 103-HgR. *The Journal of infectious diseases*, 182(4), 1199–1206.
- Cooper, P. J., Chico, M. E., Sandoval, C., Espinel, I., Guevara, A., Kennedy, M. W., Urban, J. F., Jr, Griffin, G. E., & Nutman, T. B. (2000b). Human infection with *Ascaris lumbricoides* is associated with a polarized cytokine response. *The Journal of infectious diseases*, 182(4), 1207–1213.
- Cooper, P. J., Espinel, I., Paredes, W., Guderian, R. H., & Nutman, T. B. (1998). Impaired tetanus-specific cellular and humoral responses following tetanus vaccination in human onchocerciasis: a possible role for interleukin-10. *The Journal of infectious diseases*, 178(4), 1133–1138.
- Costa, A. G., Sadahiro, A., Monteiro Tarragô, A., Pessoa, F., Pires Loiola, B., Malheiro, A., & Medeiros, J. F. (2018). Immune response in *Mansonella ozzardi* infection modulated by IL-6/IL-10 axis in Amazon region of Brazil. *Cytokine*, 104, 98–103.

- Coulibaly, Y. I., Dembele, B., Diallo, A. A., Lipner, E. M., Doumbia, S. S., Coulibaly, S. Y., Konate, S., Diallo, D. A., Yalcouye, D., Kubofcik, J., Doumbo, O. K., Traore, A. K., Keita, A. D., Fay, M. P., Traore, S. F., Nutman, T. B., & Klion, A. D. (2009). A randomized trial of doxycycline for *Mansonella perstans* infection. *The New England journal of medicine*, 361(15), 1448–1458.
- Crainey, J. L., Costa, C., de Oliveira Leles, L. F., Ribeiro da Silva, T. R., de Aquino Narzetti, L. H., Serra Dos Santos, Y. V., Costa Conteville, L., Costa Pessoa, F. A., Carvajal Cortés, J. J., Vicente, A., Rubio Muñoz, J. M., & Bessa Luz, S. L. (2020). Deep Sequencing Reveals Occult Mansonellosis Coinfections in Residents From the Brazilian Amazon Village of São Gabriel da Cachoeira. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(8), 1990–1993.
- Crainey, J. L., Ribeiro da Silva, T. R., & Luz, S. L. (2016). Historic accounts of *Mansonella* parasitaemias in the South Pacific and their relevance to lymphatic filariasis elimination efforts today. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 9(3), 205–210.
- D'aretta, J., Pio Da Silva, C. M., & Kameyana, F. (1969). Ocorrência da mansonelose entre índios do alto Xingu. *Rev Soc Bras Med Trop*, 3(11).
- Deane, M. P. (1949). Sobre a incidência de filárias humanas em Manaus, Estado do Amazonas. *Rev Serv Esp Saude Publ* 2 , p. 849–858, 1949a.
- Dolo, H., Coulibaly, Y. I., Dembele, B., Konate, S., Coulibaly, S. Y., Doumbia, S. S., Diallo, A. A., Soumaoro, L., Coulibaly, M. E., Diakite, S. A., Guindo, A., Fay, M. P., Metenou, S., Nutman, T. B., & Klion, A. D. (2012). Filariasis attenuates anemia and proinflammatory responses associated with clinical malaria: a matched prospective study in children and young adults. *PLoS neglected tropical diseases*, 6(11), e1890.
- Duong, T. H., Kombila, M., Ferrer, A., Nguiri, C., & Richard-Lenoble, D. (1998). Decrease in *Mansonella perstans* microfilaraemia after albendazole treatment. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 92(4), 459.
- Elias, D., Akuffo, H., Pawlowski, A., Haile, M., Schön, T., & Britton, S. (2005). *Schistosoma mansoni* infection reduces the protective efficacy of BCG vaccination against virulent *Mycobacterium tuberculosis*. *Vaccine*, 23(11), 1326–1334.
- Fischer, P., Bamuhiiga, J., & Büttner, D. W. (1997). Occurrence and diagnosis of *Mansonella streptocerca* in Uganda. *Acta tropica*, 63(1), 43–55.
- Fischer, P., Büttner, D. W., Bamuhiiga, J., & Williams, S. A. (1998). Detection of the filarial parasite *Mansonella streptocerca* in skin biopsies by a nested polymerase chain reaction-based assay. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 58(6), 816–820.
- Gómez, J., & Guerrero, R. (2000). Environmental factors and the distribution of mansonelliasis in southern Venezuela. *Parasite (Paris, France)*, 7(2), 71–76.
- Hoerauf, A., Satoguina, J., Saefel, M., & Specht, S. (2005). Immunomodulation by filarial nematodes. *Parasite immunology*, 27(10-11), 417–429.
- Knopp, S., Steinmann, P., Hatz, C., Keiser, J., & Utzinger, J. (2012). Nematode infections: filariases. *Infectious disease clinics of North America*, 26(2), 359–381.
- Kozek, W. J., D'Alessandro, A., & Hoyos, M. (1982). Filariasis in Colombia: presence of *Dipetalonema perstans* in the Comisaría del Guainía. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 31(3 Pt 1), 486–489.
- Kozek, W. J., Palma, G., Henao, A., García, H., & Hoyos, M. (1983). Filariasis in Colombia: prevalence and distribution of *Mansonella ozzardi* and *Mansonella (=Dipetalonema) perstans* infections in the Comisaría del Guainía. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 32(2), 379–384.
- Lacerda, N. B., & Rachou, R. G. (1956). Filarioses humanas nas sedes municipais do estado do Amazonas e territórios do Acre, Guaporé e Rio Branco. *Rev Bras Malariol Doencas Trop*, v. 6, p. 343–348.
- Lima, N. F., Veggiani Aybar, C. A., Dantur Juri, M. J., & Ferreira, M. U. (2016). *Mansonella ozzardi*: a neglected New World filarial nematode. *Pathogens and global health*, 110(3), 97–107.
- Martins, M., Pessoa, F. A. C., Medeiros, M. B., Andrade, E. V., & Medeiros, J. F. (2010). *Mansonella ozzardi* in Amazonas, Brazil: Prevalence and distribution in the municipality of Coari, in the middle Solimões River. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 105(3), 246–253.
- Medeiros, J. F., Crainey, J. L., Pessoa, F. A., & Luz, S. L. (2017). Mansonelliasis. In: Marcondes CB, editor. *Arthropod Borne Diseases*. Heidelberg: Springer; 2017:405–426.
- Medeiros, J. F., Pessoa, F. A. C., & Martins, M. (2010). Importância Do Método De Gota Espessa De sangue no diagnóstico de filárias simpátricas no Amazonas, Brasil. *Acta Amazonica*, 40(4), 779–780.
- Medeiros, J. F., Pessoa, F. A. C., & Camargo, L. M. A. (2014). Mansonelliasis: a brazilian neglected disease. *Rev Patol Trop*, 43(1), 1–6.
- Medeiros, J. F., Py-Daniel, V., Barbosa, U. C., & Izzo T. J. (2009a). *Mansonella ozzardi* in Brazil: Prevalence of infection in riverine communities in the Purus region, in the state of Amazonas. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 104(1), 74–80.
- Medeiros, J. F., Py-Daniel, V., Barbosa, U. C., & Ogawa, G. M. (2009). Occurrence of *Mansonella ozzardi* (Nematoda, Onchocercidae) in riverine communities of the Purus river, Boca do Acre municipality, Amazonas State, Brazil. *Cade Saúde Pública*, 25(6), 1421–6.
- Medeiros, J. F., Rodrigues, M. S., & Katsuragawa, T. H. (2014). *Mansonella ozzardi* in the municipality of Tefé, Amazonas, Brazil, 60 years after the first report: An epidemiologic study. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 109(4), 480–483.
- Muller R. (2002) *Worms And Human Disease*. (2nd Ed.) Wallingford, Uk: Cabi International; 2002.
- Nookala, S., Srinivasan, S., Kaliraj, P., Narayanan, R. B., & Nutman, T. B. (2004). Impairment of tetanus-specific cellular and humoral responses following tetanus vaccination in human lymphatic filariasis. *Infection and immunity*, 72(5), 2598–2604.
- Nutman, T. B. (2016). Filarial Infections. In: Cohen J, Powderly Wg, Opal Sm, Editors. *Infectious Diseases*. Amsterdam: Elsevier; 2016:1046–1052.

- Oliveira, W. R. (1963). Infestação por filárias em habitantes de vila Pereira, território de Roraima, Brasil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, p. 287–288, 1963.
- Oriel, T. C. (1967). Infections with *Dipetalonema pertans* and *Mansonella ozzardi* in the aboriginal Indians of Guyana. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* 16(6), 1142–1147.
- Otabil, K. B., & Tenkorang, S. B. (2015). Review Filarial hydrocele: a neglected condition of a neglected tropical disease. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 9(5), p. 456–462.
- Prost, A., Hervouet, J. P., & Thylefors, B. (1979). Les niveaux d'endémicité dans l'onchocercose [Epidemiologic status of onchocerciasis]. *Bulletin of the World Health Organization*, 57(4), 655–662.
- Rother, E. T. (2007) Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem* [online]. 2007, 20(2) 1982-0194.
- Shelley, A. J., & Coscarón, S. (2001) Simuliid Blackflies (Diptera: Simuliidae) and Ceratopogonid Midges (Diptera: Ceratopogonidae) as Vectors of *Mansonella ozzardi* (Nematoda: Onchocercidae) in Northern Argentina. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 96(4), 451–458.
- Shelley, A. J., Dias, A. P. A. L., & Moraes, M. A. P. (1980). *Simulium* species of the amazonicum group as vectors of *Mansonella ozzardi* in the Brazilian Amazon. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 74(6), 784–788.
- Simonsen, P. E., Fischer, P. U., Hoerauf, A., & Weil, G. J. The filariasis. In: Farrar J, Hotez PJ, Junghanss T, Kang G, Lalloo D, White NJ, editors. (2014). *Manson's Tropical Diseases*. (23rd ed.): Saunders; 2014:737–765.
- Simonsen, P. E., Onapa, A. W., & Asio, S. M. (2011). *Mansonella perstans* filariasis in Africa. *Acta tropica*, 120 Suppl 1, S109–S120.
- Ta-Tang, T. H., Crainey, J. L., Post, R. J., Luz, S. L., & Rubio, J. M. (2018). *Mansonellosis*: current perspectives. *Research and reports in tropical medicine*, 9, 9–24.
- Tavares da Silva, L. B., Crainey, J. L., Ribeiro da Silva, T. R., Suwa, U. F., Vicente, A. C., Fernandes de Medeiros, J., Pessoa, F. A., & Luz, S. L. (2017). Molecular Verification of New World *Mansonella perstans* Parasitemias. *Emerging infectious diseases*, 23(3), 545–547.
- Tavares, A. M. Estudo da infecção por *M. ozzardi*. (1981). [Dissertação de Mestrado] Universidade de Brasília, 1981.
- Veggiani Aybar, C. A., Dantur Juri, M. J., & Zaidenberg, M. O. (2016). *Mansonella ozzardi* in Neotropical region of Argentina: Prevalence through time (1986-2010). *Acta tropica*, 153, 1–6.