

Infecções helmínticas crônicas aumentam a susceptibilidade ao *Mycobacterium tuberculosis* e reduzem a eficácia da vacina BCG

Ana Paula Ferreira*
Alyria Teixeira Dias*
Caio César de Souza Alves*

RESUMO

A eficácia do Bacilo Calmette Guerin (BCG) é baixa e a incidência de tuberculose é elevada em áreas onde os helmintos são endêmicos. Enquanto a proteção contra a tuberculose exige forte imunidade celular, infecções helmínticas crônicas induzem respostas caracterizadas pelo perfil Th2, bem como o aumento da atividade de células T reguladoras. Portanto, infecções helmínticas crônicas poderiam modular a resposta imunológica necessária para controlar a infecção por micobactérias e/ou a eficácia da vacinação com BCG.

Palavras-chave: Tuberculose. *Mycobacterium tuberculosis*. Infecção. Helmintos.

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma das mais perigosas infecções bacterianas, responsável por grande incidência de morbidade e mortalidade. Em 2008, foi estimado a ocorrência de 8.9–9.9 milhões de novos casos de TB, com 1.1–1.7 milhões de mortes entre pacientes tuberculosos HIV-negativos e 0.45–0.62 milhões de mortes entre pacientes tuberculosos HIV-positivos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2009). Entretanto, a mortalidade é somente uma das facetas desta doença. Aproximadamente um terço da população mundial possui infecção latente com o *Mycobacterium tuberculosis* e 90% desses indivíduos nunca desenvolverão a doença ativa, indicando que o sistema imunológico humano é capaz de controlar a infecção pelo *Mycobacterium* (STEWART; ROBERTSON; YOUNG, 2003). Porém, a imunidade do hospedeiro pode falhar em erradicar o bacilo efetivamente, resultando em uma infecção crônica e o desenvolvimento de um balanço entre a persistência do patógeno e a resposta imunológica, perpetuando o risco de reativação não controlada. O mecanismo envolvido neste balanço da persistência do bacilo no hospedeiro pode ser consequência da co-evolução de ambos os organismos, mas não está completamente esclarecido. Provavelmente, envolve estratégias de sobrevivência e escape imunológico do *Mycobacterium* e mecanismos imunorregulatórios do hospedeiro que acontecem durante a infecção crônica

para prevenir uma exacerbação imunopatológica (KURSAR et al., 2007).

A tuberculose como um problema mundial de saúde pública se tornou ainda mais grave devido ao sinergismo da infecção entre o *M. tuberculosis* e o vírus da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e o surgimento de cepas multi-resistentes (ANDERSEN, 2001). Além disso, a linhagem atenuada do *M. bovis* (BCG), que é frequentemente usada como vacina contra a tuberculose, somente protege contra formas severas de TB infantil e geralmente não previne a tuberculose pulmonar adulta (LIU et al., 2009). Soma-se a isso, o fato de que a maioria das regiões em que a vacina falha em promover proteção adequada, é também, área de grande prevalência endêmica de infecções crônicas, como as helmintíases (CHAN, 1997), sendo que estas parasitoses intestinais podem desempenhar um papel modulador sobre o curso de infecções causadas por micobactérias (FERREIRA et al., 2002). Entretanto, o impacto da infecção helmíntica induzindo imunomodulação sobre a imunidade contra a TB ou sobre a eficácia da vacinação com BCG permanece não esclarecido.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A resposta imunológica que ocorre durante as doenças infecciosas é caracterizada pela plasticidade em sua natureza e magnitude. Este aspecto confere

* Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Biológicas, Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia, Juiz de Fora – MG. E-mail: ana.paula@ufjf.edu.br

uma importante vantagem que permite ao sistema imunológico construir diferentes estratégias de defesa para grupos particulares de agentes infecciosos. Em 1986, Mosmann e outros reportaram que a maioria dos clones de linhagem de células T CD4⁺ murinas podem ser classificados em dois grupos, T helper 1 (Th1) e T helper 2 (Th2) com base na produção de citocinas e na atividade funcional. Trabalhos em camundongos demonstraram que as citocinas produzidas por células Th1 e Th2 atuam sobre fatores de crescimento celular, amplificação da resposta específica e promovendo a diferenciação de células T naive (LICHTMAN; KURT.JONES; ABBAS, 1987). A decisão para o desenvolvimento em Th1 ou Th2 efetora depende principalmente das citocinas a que estas células T naive são expostas durante a ativação primária. Interações entre linfócitos T helper e antígenos apresentados por células apresentadoras de antígenos (APCs) em regiões ricas em células T, como linfonodos e baço, modelam e amplificam a resposta imunológica. Após estas interações, precursores Th diferenciam-se em células Th efetoras produtoras de grupos específicos de citocinas: interferon-gamma (IFN- γ) e fator de necrose tumoral (TNF- α) por células Th1 e IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13 por células Th2 (ABBAS; MURPHY; SHER, 1996).

Historicamente, células Th1 são consideradas primariamente responsáveis por iniciar a imunidade mediada por células, mas esta é uma descrição incompleta das funções do subtipo Th1. Estas células são também capazes de induzir a produção de anticorpos. IFN- γ , a principal citocina efetora das células Th1, ativa macrófagos, aumentando sua ação microbicida e estimula a produção de fixadores do complemento e a fagocitose mediada pela porção Fc de IgG (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 1994). Adicionalmente, citocinas produzidas por células Th1 promovem a diferenciação de linfócitos CD8⁺ citotóxicos e a ativação de neutrófilos e células natural killer (NK), promovendo uma resposta celular. Consequentemente, citocinas produzidas por células Th1 estimulam a fagocitose de microrganismos e a eliminação de patógenos intracelulares, tais como, as micobactérias. Desta forma, como as citocinas produzidas por células Th1 são muitas vezes pró-inflamatórias, a resposta mediada por Th1 pode contribuir para a lesão tecidual durante infecções patogênicas (KELSO; ABBAS; LONDON, 1998).

O complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) é formado por um grupo de quatro espécies: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* e *M. microti* e compreende todas as micobactérias que induzem TB em mamíferos, exceto *M. avium* (BROSCH et al., 2002). *M. tuberculosis* é o membro do CMTB primariamente

responsável pela TB humana, cuja transmissão ocorre com mais frequência pela via aerógena ou digestiva, e a ocorrência das lesões varia de acordo com a via de exposição, virulência do microrganismo, carga infectante e resistência do hospedeiro (SOUZA et al., 1999). Na lesão pulmonar primária, comum quando a infecção ocorre pela inalação, os bacilos alojam-se nos tecidos e promovem uma reação inflamatória inespecífica que consiste em congestão vascular, edema e exsudação leucocitária que pode progredir rapidamente ou permanecer latente por vários anos (ROXO, 1997). A resposta imunológica mediada por células ocorre quando macrófagos e células dendríticas ou células de Langerhans, fagocitam e processam o *Mycobacterium* e apresentam os antígenos para os linfócitos Th1, que expressam co-receptores CD4⁺ e liberam citocinas como IL-12, IFN- γ e TNF- α que estimulam o recrutamento de outros macrófagos, linfócitos e fibroblastos (TIZARD, 1998). Portanto, a infecção por *Mycobacterium* induz a produção de citocinas com um perfil predominante Th1, sendo esta ativação importante no controle da infecção.

Foi atribuído também à interleucina-17 (IL-17), produzida principalmente por células T CD4⁺ pró-inflamatórias, denominadas células Th17, papel importante na proteção contra a TB (KHADER; COOPER, 2008). Posteriormente, estudos mostraram que as células T gamma-delta são as principais células produtoras de IL-17 durante infecções por *Mycobacterium*. A IL-17 contribui para a resposta imunológica contra infecções micobacterianas promovendo o recrutamento de neutrófilos e induzindo a formação de granuloma (OKAMOTO YOSHIDA et al., 2010).

Enquanto citocinas derivadas de Th1 promovem resposta celular, aquelas produzidas por células Th2, incluindo IL-4 e IL-5, promovem a produção de IgE, diferenciação e ativação de eosinófilos (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 1994). IgE e eosinófilos são comumente encontrados quando ocorre resposta dominante Th2, assim como em infecções helmínticas e respostas alérgicas. Possivelmente, a maior função protetora das células Th2 ocorra na defesa contra infecções helmínticas. Talvez um dos mais interessantes papéis das células Th2 possa ser na regulação da resposta imunológica mediada por células. IL-4 e IL-13 antagonizam as ações de ativação de macrófagos de IFN- γ . Adicionalmente, IL-10 suprime muitas funções de macrófagos e TGF- β (que é produzido por algumas células Th2, assim como por muitos outros tipos de células) é anti-proliferativo e inibe a ativação de linfócitos (ABBAS; MURPHY; SCHER, 1996). Portanto, citocinas derivadas de Th2 podem inibir a inflamação aguda e crônica,

atuando para limitar as consequências potencialmente prejudiciais da resposta imunológica Th1 (KELSO; ABBAS; LONDON, 1998).

3 DISCUSSÃO

Coinfecção refere-se a uma situação em que um mesmo hospedeiro abriga dois ou mais agentes infecciosos simultaneamente e a co-existência de patógenos em um indivíduo requer não somente equilíbrio, mas também, algum grau de comprometimento da resposta imunológica para evitar dano ao hospedeiro (SOBOSLAY et al., 2006). Foi sugerido que infecções helmínticas em humanos estão associadas com uma significativa hiper-atividade da imunidade humoral e uma diminuição da resposta imunológica celular. Esta desregulação imunológica pode facilitar infecções concomitantes ou aumentar a patogenicidade de outros microrganismos (BENTWICH et al., 1996). Além disso, foi observado que a coinfecção entre *M. tuberculosis* e helmintos parasitos intestinais é comum em muitas regiões do mundo (CHAN, 1997).

A tuberculose ativa é caracterizada por uma profunda e prolongada supressão de células T responsivas específicas para o *M. tuberculosis*, assim como por uma diminuição da produção de citocinas de perfil Th1, tal como, IL-2 e IFN- γ (HIRSCH et al., 1999). Visto que a infecção com helmintos parasitos intestinais em humanos e modelos animais está associada com um perfil de resposta imunológica Th2 e significativa supressão da resposta Th1 (STEWART et al., 1999) e considerando que a imunidade efetiva anti-*M. tuberculosis* é dependente de uma resposta imunológica Th1 intacta, é possível que a pré-existência de infecção com um helminto intestinal possa diminuir a resposta Th1 requerida, via aumento da produção de citocinas do perfil Th2, o que facilitaria a progressão da infecção micobacteriana (BENTWICH et al., 1996).

A fagocitose do *Mycobacterium* pelos macrófagos alveolares é um evento importante na relação parasito-hospedeiro e a ativação destas células fagocíticas pode ser dividida em clássica, mediada por Th1 e alternativa, mediada por Th2 (MARTINEZ; HELMING; GORDON, 2009). Macrófagos classicamente ativados (MCAs) promovem o aumento de óxido nítrico sintase (NOS)2, que oxida L-arginina em NO e citrulina, sendo o NO responsável por promover a morte do *Mycobacterium*. Em contraste, a expressão de arginase-1 é induzida em macrófagos alternativamente ativados (MAAs) e esta enzima hidrolisa a L-arginina em uréia e L-ornitina, comprometendo a capacidade dos macrófagos de promover a morte do *Mycobacterium* pelo NO. O estudo da coinfecção entre o helminto *Nippostrongylus brasiliensis* e o *M. tuberculosis* em

camundongos BALB/c mostrou que ocorreu acúmulo de MAAs no pulmão e maior suscetibilidade à TB, sugerindo que infecções helmínticas comprometem a capacidade do hospedeiro em controlar a infecção por *Mycobacterium* através de um mecanismo envolvendo a ativação alternativa de macrófagos pulmonares (POTIAN et al., 2011).

Alguns estudos buscam esclarecer a influência de infecções helmínticas crônicas sobre o aumento da suscetibilidade à TB. Em um modelo utilizando infecções experimentais com *N. brasiliensis* por via intraperitoneal e *M. bovis*-BCG por via intranasal, observou-se que linfócitos T de linfonodos de camundongos co-infectados produziram menos IFN- γ , in vitro, do que os infectados somente com BCG, reduzindo os níveis da resposta Th1, sem afetar a eliminação do BCG, verificado através da contagem de unidades formadoras de colônias (CFU) nos pulmões (ERB et al., 1998). Por outro lado, camundongos da linhagem C57Bl/6, quando infectados com BCG e injetados simultaneamente com extrato de *Ascaris suum*, apresentaram um grande aumento dos níveis de TNF- α e NADPH diaphorase no estágio inicial da infecção pelo BCG, o que conseqüentemente levou a uma diminuição no número de CFU no baço destes animais (FERREIRA et al., 1999). Além disso, foi demonstrado que infecções parasitárias intestinais que induzem um perfil de resposta Th2 podem modular a resposta Th1 induzida pela revacinação com BCG. O perfil das citocinas produzidas pelas células dos indivíduos vacinados, sem infecções helmínticas, mostrou um aumento da produção de IFN- γ , quando comparado ao grupo infectado/vacinado, havendo aumento significativo da produção de IL-10 no grupo com parasitoses intestinais (FERREIRA et al., 2002). Outro estudo mostrou que as helmintíases estão associadas ao aumento da atividade de células T reguladoras (Treg), caracterizado por aumento da expressão de TGF- β e IL-10 (LENG; BENTWICH; BORKOW, 2006).

O subtipo de células Treg CD4+CD25+ foi inicialmente caracterizado por governar a tolerância a antígenos próprios e suprimir a ocorrência de doenças auto-imunes (SAKAGUCHI, 2000). Entretanto, a mesma população de células foi também reconhecida por estar envolvida na resposta a antígenos exógenos, incluindo virais (IWASHIRO et al., 2001) e patógenos bacterianos (McGUIRK; McCANN; MILLS, 2002). A vasta maioria de células Treg expressam constitutivamente receptores para CD25/IL-2, a molécula CTLA-4 (READ; MALMSTROM; POWRIE, 2000) e o fator de transcrição Foxp3 (HORI; NOMURA; SAKAGUCHI, 2003). Alguns subtipos de células Treg CD4+CD25+ também

produzem citocinas efetoras como IL-10 e TGF- β . A habilidade destas células Treg CD4+CD25+ para inibir a proliferação de células T e a produção de IFN- γ através do contato célula a célula, possivelmente é mediado por CTLA-4 e/ou através da produção das citocinas imunossupressoras, como IL-10 e TGF- β (ASSEMAN et al., 1999; GORELIK; FLAVELL, 2000). Embora a resposta das células Treg contra patógenos esteja prejudicada, estas células são importantes para limitar a patologia durante a infecção (HESSE et al., 2004). Isto indica que patógenos podem manipular as Treg para aumentar sua sobrevivência no hospedeiro (McGUIRK; McCANN; MILLS, 2002).

A ação das células Treg em infecções helmínticas em humanos foi observada em pacientes infectados com *Onchocerca vulvulus* e mostrou células Treg expressando IL-10, TGF- β e CTLA-4, o que suprimiu a resposta imunológica contra antígenos da filária (MCKEE; PEARCE, 2004). Foi também reportado que células Treg inibem a resposta Th1 durante a infecção com *Shistosoma mansoni* em camundongos (ELIAS et al., 2001). Foi observado que na coinfeção de camundongos da linhagem C57Bl/6 com o helminto *Strongyloides venezuelensis* e com o *M. bovis* ocorreu aumento do número de células CD3+CTLA-4+, redução dos níveis de IL-17A, comprometimento da formação de granulomas e aumento da carga micobacteriana nos pulmões (DIAS et al., 2011). Estes estudos sugerem que as células Treg geradas durante infecções helmínticas podem influenciar a resposta imunológica para infecções concomitantes ou vacinações.

Em um esforço para esclarecer estas questões, um estudo avaliou a resposta celular de indivíduos reativos para a tuberculina e que apresentavam infecções por helmintos e comparou com controles que receberam tratamento anti-helmíntico. Foi observado que infecções helmínticas prejudicam a resposta celular antígeno específica para a tuberculose (ELIAS et al., 2001). Além disso, foi visto em modelos animais que a eficácia protetora da vacina BCG contra *M. tuberculosis* virulento está significativamente prejudicada em animais infectados com helmintos (ELIAS et al., 2005). Estes resultados sugerem que infecções por helmintos podem prejudicar a imunidade contra a tuberculose e a eficácia da vacina BCG.

Embora a infecção simultânea com helmintos não possa impedir o desenvolvimento de respostas protetoras após vacinação (LIPNER et al., 2006), uma correlação negativa entre estas infecções e a magnitude da resposta imunológica poderia existir (COOPER et al., 1999; STEEL; NUTMAN, 2003). Os fatores que determinam a resistência ou suscetibilidade à tuberculose não são totalmente compreendidos e esse conhecimento tem sido mostrado como necessário para

o desenvolvimento de um projeto racional de vacinas contra a doença. Atualmente, a única vacina disponível contra a tuberculose é o Bacilo Calmette-Guérin (BCG), que é eficiente em prevenir a TB na infância (TRUNZ; FINE; DYE, 2006), mas mostra grande variabilidade de resultados contra a tuberculose em adultos (FINE, 1995).

A hipótese de que infecções crônicas por helmintos possa induzir imunomodulação sistêmica, caracterizada por forte indução de respostas do tipo Th2 e comprometimento das respostas do tipo Th1 pode fornecer parte da explicação para o fato de pessoas residentes em países de regiões tropicais carentes apresentarem ineficácia da vacina BCG. Em um estudo-piloto realizado com voluntários humanos, foi visto que a infecção crônica por helmintos prejudica a resposta imunológica contra infecções por micobactérias, bem como reduz a imunogenicidade da vacina BCG (ELIAS et al., 2001). Para confirmar isso e examinar o mecanismo por trás do impacto negativo da infecção crônica por helmintos sobre a imunogenicidade da vacina BCG, um estudo clínico em uma comunidade rural na Etiópia foi realizado. Os resultados indicam que realmente os helmintos prejudicam a imunogenicidade da vacina BCG, avaliado através da redução da produção de citocinas Th1, IFN- γ e IL-12, in vitro, em resposta a tuberculina. Estes resultados corroboram um estudo anterior que mostrou redução na produção de IFN- γ em resposta a tuberculina em voluntários infectados com helmintos após a vacinação (ELIAS et al., 2001). Recentemente, foi observado que em pacientes positivos para o teste cutâneo com tuberculina e com infecção concomitante por filária, ocorreu redução da resposta Th1 e Th17, sugerindo que a diminuição da produção de citocinas de perfil Th1 em pacientes com infecção filarial ativa poderia resultar em um efeito danoso sobre o controle da tuberculose latente e indivíduos coinfectados se tornariam mais susceptíveis ao desenvolvimento da doença ativa (BABU et al., 2009).

4 CONCLUSÃO

As infecções crônicas por helmintos prejudicam a imunogenicidade da vacina BCG e aumentam a suscetibilidade à tuberculose, avaliado pela redução na produção de IFN- γ e IL-12 antígeno-específicas. A pré-existência de infecção por helminto poderia diminuir a resposta Th1 requerida, via aumento da produção de citocinas do perfil Th2, o que facilitaria a progressão da infecção micobacteriana. Além disso, a redução da resposta Th1 em voluntários infectados com helmintos é normalmente acompanhada por aumento do número de células produtoras de TGF- β , sugerindo o envolvimento das células T reguladoras.

Chronic helminths infections increases susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis* and diminishes BCG vaccination effectiveness

ABSTRACT

The effectiveness of Bacille Calmette Guerin (BCG) is low and the incidence of tuberculosis is high in areas where helminths are endemic. While protection against tuberculosis requires strong cellular immunity, chronic helminth infections induce responses characterized by Th2 profile, as well as increased T regulatory cell activity. Therefore, chronic helminth infection could modulate the immune response needed to control mycobacterial infection and/or the efficacy of vaccination against tuberculosis.

Keywords: Tuberculosis. *Mycobacterium tuberculosis*. Co-infection. Helminths.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. Cytokines. In: LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. **Cellular and molecular immunology**. Philadelphia: Saunders, 1994. p. 240–260.
- ABBAS, A. K.; MURPHY, K. M.; SHER, A. Functional diversity of helper T lymphocytes. **Nature**, London, v. 383, no. 6603, p. 787–793, 1996.
- ANDERSEN, P. TB vaccines: progress and problems. **Trends in Immunology**, Cambridge, v. 22, no. 3, p. 160–168, 2001.
- ASSEMAN, C. et al. An essential role for interleukin 10 in the function of regulatory T cells that inhibit intestinal inflammation. **The Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 190, no. 7, p. 995–1003, 1999.
- BABU, S. et al. Human type 1 and 17 responses in latent tuberculosis are modulated by coincident filarial infection through cytotoxic T lymphocyte antigen-4 and programmed death-1. **The Journal of Infectious Diseases**, Oxford, v. 200, no. 2, p. 288–298, 2009.
- BENTWICH, Z. et al. Immune dysregulation in Ethiopian immigrants in Israel: relevance to helminth infections? **Clinical and Experimental Immunology**, Hoboken, v. 103, no. 2, p. 239–243, 1996.
- BROSCH, R. et al. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Palo Alto, v. 99, no. 6, p. 3684–3689, 2002.
- CHAN, M. S. The global burden of intestinal nematode infections: fifty years on. **Parasitology Today**, Amsterdam, v. 13, no. 11, p. 438–443, 1997.
- COOPER, P. J. et al. Human onchocerciasis and tetanus vaccination: impact on the post-vaccination antitetanus antibody response. **Infection and Immunity**, Washington, D.C., v. 67, no. 11, p. 5951–5957, 1999.
- DIAS, A.T. et al. Lower production of IL-17A and increased susceptibility to *Mycobacterium bovis* in mice coinfecting with *Strongyloides venezuelensis*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 106, n. 5, p. 617–619, 2011.
- ELIAS, D. et al. Effect of deworming on human T cell responses to mycobacterial antigens in helminth-exposed individuals before and after Bacille Calmette-Guerin (BCG) vaccination. **Clinical and Experimental Immunology**, Hoboken, v. 123, no. 2, p. 219–225, 2001.
- ELIAS, D. et al. Low dose chronic *Schistosoma mansoni* infection increases susceptibility to *Mycobacterium bovis* BCG infection in mice. **Clinical and Experimental Immunology**, Hoboken, v. 139, no. 3, p. 398–404, 2005b.
- ELIAS, D. et al. *Schistosoma mansoni* infection reduces the protective efficacy of BCG vaccination against virulent *Mycobacterium tuberculosis*. **Vaccine**, Amsterdam, v. 23, no. 11, p. 1326–1334, 2005a.
- ERB, K. J. et al. Infection of mice with *Mycobacterium bovis*-*Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) suppresses allergen-induced airway eosinophilia. **Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 187, no. 4, p. 561–569, 1998.
- FERREIRA, A. P. et al. Effect of the injection of an extract of *Ascaris suum* on macrophage activation during the early phase of *Mycobacterium bovis* BCG infection in C57Bl/6 mice. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 11, n. 32, p. 1429–1436, 1999.
- FERREIRA, A. P. et al. Can the efficacy of Bacille Calmette-Guérin tuberculosis vaccine be affected by intestinal parasitic infections? **The Journal of Infectious Diseases**, Oxford, v. 186, no. 3, p. 441–442, 2002.
- FINE, P. E. Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. **Lancet**, Amsterdam, v. 346, no. 8986, p. 1339–1345, 1995.

- GORELIK, L.; FLAVELL, R. A. Abrogation of TGF- β signaling in T cells leads to spontaneous T cell differentiation and autoimmune disease. **Immunity**, Amsterdam, v. 12, no. 2, p. 1•71, 2000.
- HESSE, M. et al. The pathogenesis of schistosomiasis is controlled by cooperating IL-10-producing innate effector and regulatory T cells. **The Journal of Immunology**, Bethesda, v. 172, no. 5, p. 3157–3166, 2004.
- HIRSCH, C. S. et al. Depressed T cell interferon gamma responses in pulmonary tuberculosis: analysis of underlying mechanisms and modulation with therapy. **The Journal of Infectious Diseases**, Oxford, v. 180, no. 6, p. 2069–2073, 1999.
- HORI, S.; NOMURA, T.; SAKAGUCHI, S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. **Science**, Washington, D.C., v. 299, no. 5609, p. 1057, 2003.
- IWASHIRO, M. et al. Immunosuppression by CD4+ regulatory T cells induced by chronic retroviral infection. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Palo Alto, v. 98, no. 16, p. 9226–9230, 2001.
- KHADER, S.A.; COOPER, A.M. IL-23 and IL-17 in tuberculosis. **Cytokine**, Atlanta, v. 41, no. 2, p. 79-83, 2008.
- KELSO, A.; ABBAS, A. K.; LONDON, C. A. Helper T cell subsets: heterogeneity, functions and development. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, v. 63, no. 1-2, p. 37–44, 1998.
- KURSAR, M. et al. Cutting edge: regulatory T cells prevent efficient clearance of Mycobacterium tuberculosis. **The Journal of Immunology**, Bethesda, v. 178, no. 5, p. 2661-2665, 2007.
- LENG, Q.; BENTWICH, Z.; BORKOW, G. Increased TGF-beta, Cbl-b and CTLA-4 levels and immunosuppression in association with chronic immune activation. **International Immunology**, Oxford, v. 18, no. 5, p. 637–644, 2006.
- LICHTMAN, A. H.; KURT-JONES, E. A.; ABBAS, A. K. B-cell stimulatory factor 1 and not interleukin 2 is the autocrine growth factor for some helper T lymphocytes. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Palo Alto, v. 84, no. 3, p. 824–827, 1987.
- LIPNER, E. M. et al. Coincident filarial, intestinal helminth, and mycobacterial infection: helminths fail to influence tuberculin reactivity, but BCG influences hookworm prevalence. **The American Journal of Tropical Medicine And Hygiene**, Deerfield, v. 74, no. 5, p. 841–847, 2006.
- LIU, J. et al. BCG vaccines: their mechanisms of attenuation and impact on safety and protective efficacy. **Human Vaccines**, Austin, v. 5, no. 2, p. 70-78, 2009.
- MARTINEZ, F.O.; HELMING, L.; GORDON, S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. **Annual Review of Immunology**, Palo Alto, v. 27, p. 451–483, 2009.
- McGUIRK, P.; MCCANN, C.; MILLS, K. H. Pathogen-specific T regulatory 1 cells induced in the respiratory tract by a bacterial molecule that stimulates interleukin 10 production by dendritic cells: a novel strategy for evasion of protective T helper type 1 responses by Bordetella pertussis. **Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 195, no. 2, p. 221–231, 2002.
- McKEE, A. S.; PEARCE, E. J. CD25+CD4+ cells contribute to Th2 polarization during helminth infection by suppressing Th1 response development. **The Journal of Immunology**, Bethesda, v. 173, no. 2, p. 1224–1231, 2004.
- MOSMANN, T. R. et al. Two types of murine helper T cell clones: definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. **The Journal of Immunology**, Bethesda, v. 136, no. 7, p. 2348–2357, 1986.
- OKAMOTO YOSHIDA et al. Essential role of IL-17A in the formation of a mycobacterial infection-induced granuloma in the lung. **The Journal of Immunology**, Bethesda, v. 184, no. 8, p. 4414-4422, 2010.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Global tuberculosis control 2009: surveillance, planning, financing**. Geneva, 2009.
- POTIAN, J.A. et al. Preexisting helminth infection induces inhibition of innate pulmonary anti-tuberculosis defense by engaging the IL-4 receptor pathway. **The Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 208, no. 9, p. 1863-1874, 2011.
- READ, S.; MALMSTROM, V.; POWRIE, F. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 plays an essential role in the function of CD25(+)CD4(+) regulatory cells that control intestinal inflammation. **Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 192, no. 2, p. 295, 2000.
- ROXO, E. Mycobacterium bovis como causa de zoonose. **Revista de Ciências Farmacêuticas**, Araraquara, v. 18, n. 1, p. 101-108, 1997.
- SAKAGUCHI, S. Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance. **Cell**, Amsterdam, v. 101, no. 5, p. 455–458, 2000.
- SOBOSLAY, P. T. et al. Cytokine and chemokine responses in patients co-infected with Entamoeba histolytica/dispar, Necator americanus and Mansonella perstans and changes after anti-parasite treatment. **Microbes and Infection**, Amsterdam, v. 8, no.1, p. 238-247, 2006.
- STEEL, C.; NUTMAN, T. B. CTLA-4 in filarial infections: implications for a role in diminished T cell reactivity. **The Journal of Immunology**, Bethesda, v. 170, no. 4, p. 1930–1938, 2003.
- SOUZA, A. V. et al. A importância da tuberculose bovina como zoonose. **Higiene Alimentar**, São Paulo, v. 13, n. 59, p. 22-27, 1999.

STEWART, G. R. et al. Onchocerciasis modulates the immune response to mycobacterial antigens. **Clinical and Experimental Immunology**, Hoboken, v. 117, no. 3, p. 517–523, 1999.

STEWART, G. R.; ROBERTSON, B. D.; YOUNG, D. B. Tuberculosis: a problem with persistence. **Nature Reviews Microbiology**, London, v. 1, no 2, p. 97-105, 2003.

TIZARD, I. R. **Imunologia veterinária: uma introdução**. 5. ed. São Paulo: Rocca, 1998.

TRUNZ, B. B.; FINE, P.; DYE, C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. **Lancet**, Amsterdam, v. 367, no. 9517, p. 1173–1180, 2006.

Enviado em 7/11/2011

Aprovado em 27/12/2011