

ASPECTOS RELEVANTES NA COINFEÇÃO TUBERCULOSE/ESTRONGILOIDÍASE

RELEVANT ASPECTS OF COINFECTION TUBERCULOSIS/STRONGYLOIDIASIS

Larissa Rodrigues Bosqui¹, Suelen Santos Silva¹, Raquel Arruda Sanfelice¹, Milena Menegazzo Miranda-Sapla¹, Daniele Sapede Alvarenga¹, Luiz Antonio Custodio², Ricardo Sergio Almeida³, Ivete Conchon-Costa¹, Wander Rogerio Pavanelli¹, Idessania Nazareth Costa^{1*}

¹Departamento de Ciências Patológicas – Laboratório de Parasitologia Experimental, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil; ²Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil; ³Departamento de Microbiologia, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil.

*Endereço para correspondência: Centro de Ciências Biológicas, Departamento de Ciências Patológicas – Laboratório de Parasitologia Experimental, Universidade Estadual de Londrina-UEL, Rodovia Celso Garcia Cid Campus Universitário, Cx. Postal 6001, CEP 86051-990 - Londrina – PR, Brasil, Tel: +055 43 3371 4539. Email: idessania@hotmail.com

RESUMO

Casos de pacientes em coinfeção com tuberculose e estrogiloidíase são pouco estudados e relatados, no entanto, ambas patologias apresentam cenário relevante na epidemiologia da saúde pública apresentando alta incidência e populações vulneráveis coincidentes. O presente estudo trata-se de uma revisão que objetivou discutir aspectos epidemiológicos e de saúde pública relatados nos principais estudos que investigam a relação da infecção concomitante entre pacientes portadores de tuberculose infectados por *Strongyloides stercoralis*. Foram selecionados, por meio de busca eletrônica, artigos das bases de dados: National Center for Biotechnology Information (NCBI), a versão eletrônica do *Index Medicus* (MEDLINE) e SciELO, publicadas no período de 01/1993 a 11/2015, usando as seguintes palavras de busca: Tuberculose, Estrogiloidíase, coinfeção, helmintíase, imunodeprimidos. Os estudos disponíveis na literatura nos permitem inferir que fatores como a coincidência nos grupos de população vulneráveis às doenças, a imunomodulação promovida por verminoses, as dificuldades relacionadas ao tratamento da tuberculose e as dificuldades no diagnóstico da estrogiloidíase são fatores relevantes na gravidade dos casos destas infecções e devem ser levados em consideração nos programas de controle da tuberculose. Assim, torna-se necessário maior atenção dos órgãos competentes principalmente quanto aos programas de prevenção dessas infecções, uma vez que o impacto dessas também possui caráter social.

Palavras-Chave: coinfeção; tuberculose; estrogiloidíase.

ABSTRACT

Coinfection cases of patients with tuberculosis and strongyloidiasis are poorly studied and reported, however, both diseases have an important scenario in the public health epidemiology presenting high incidence and coincident vulnerable populations. This review discusses epidemiological and public health aspects reported in main studies investigating the relation of co-infection among patients with tuberculosis infected with *Strongyloides stercoralis*. Articles were selected by electronic search from the databases: National Center for Biotechnology Information (NCBI), the electronic version of *Index Medicus* (MEDLINE) and SciELO, published in the period from 01/1993 to 11/2015, using the following words: Tuberculosis, Strongyloidiasis, coinfection, helminths, immunodepressed. The available studies allowed to infer that such factors as the coincidence of vulnerable population groups to diseases, immunomodulation promoted by worms, difficulties related to the treatment of tuberculosis and the difficulties in the diagnosis of strongyloidiasis are important factors in the severity of cases of these infections and should be taken into account in tuberculosis control programs. Therefore, it is necessary to increase the attention of the competent agencies especially in the prevention programs of these diseases, since the impact of these also presents a social character.

Key Words: coinfection; tuberculosis; strongyloidiasis.

INTRODUÇÃO

A infecção simultânea de um hospedeiro por dois ou mais patógenos de espécies diferentes é definida como coinfeção. Os principais estudos de coinfeção referem-se à pacientes soropositivos para HIV/AIDS (Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) que frequentemente estão associados à infecção por tuberculose, hepatites B e C, HTLV (Vírus Linfotrófico da Célula Humana) e sífilis (1).

Apesar de poucos relatos na literatura, a coinfeção de tuberculose e estrogiloidíase apresenta cenário relevante na epidemiologia da saúde pública visto que as duas enfermidades são de alta incidência e apresentam populações vulneráveis coincidentes (2,3). Isso, em parte, deve-se ao fato de estarem relacionadas ao tratamento, podendo haver interações medicamentosas que geram debilitação aos pacientes e como consequência aumentam os casos de morbidade e mortalidade (4).

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa que tem como agente etiológico a bactéria intracelular *Mycobacterium*, que afeta prioritariamente os pulmões. Embora possa acometer outros órgãos e sistemas, a doença pulmonar é mais frequente, sendo a principal forma responsável pela transmissão da doença (4).

O humano pode ser acometido por qualquer uma das sete espécies que integram o complexo *Mycobacterium*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae*, no entanto, a espécie epidemiologicamente mais relevante é *M. tuberculosis* ou bacilo de Koch (5).

A transmissão da tuberculose é direta, de pessoa a pessoa, ocorrendo a partir do contato com aerossóis expelidos por pacientes com a forma ativa da doença. Dessa forma, os ambientes fechados e pouco ventilados favorecem o contágio acometendo principalmente grupos de população vulneráveis que são mais expostas a esse tipo de ambiente (6).

O diagnóstico clínico da TB é baseado na avaliação dos sinais e sintomas apresentados pelo paciente juntamente com achados laboratoriais como radiografias torácicas e achado do bacilo em secreções e

fluidos orgânicos (exame do escarro). O diagnóstico precoce é fundamental uma vez que permite o tratamento adequado do paciente evitando os agravos da infecção (4).

Atualmente o tratamento da tuberculose no Brasil é padronizado pelo Ministério da Saúde e consiste no uso de uma combinação de medicamentos que congrega as substâncias rifampicina, isoniazida e pirazinamida durante seis meses oferecendo chance de cura próxima a 100% quando seguido regularmente o período de tratamento (7).

A vacina contra a tuberculose, a BCG, não impede a infecção pelo bacilo de Koch nem o desenvolvimento da tuberculose pulmonar, mas confere proteção contra formas mais graves da doença, como a meningite tuberculosa, que afeta o sistema nervoso central (8).

Apesar do tratamento e vacinação, a doença tem distribuição mundial. No Brasil a taxa de incidência ocorre em 33,5 casos para cada 100 mil habitantes segundo Ministério da Saúde (2014) (7).

A literatura relata que dentre as diversas infecções associadas aos casos de TB destacam-se as infecções virais ou parasitárias. No caso das infecções parasitárias, as principais são ascaridíase, tricuriase, ancilostomíase, esquistossomose e estrogiloidíase que por sua vez são pouco relatadas (2).

A estrogiloidíase humana é uma infecção causada pelo nematódeo *Strongyloides stercoralis*. Considerada uma parasitose de condição negligenciada, essa infecção apresenta distribuição mundial heterogênea e o Brasil é definido como região hiperendêmica para a mesma (9-11).

A infecção por *S. stercoralis* ocorre pela penetração ativa das larvas filarióides (L3) na pele íntegra, ou ocasionalmente, através das mucosas, principalmente da boca e do esôfago, quando são deglutidas acidentalmente por meio de alimentos contaminados (11).

A evolução da doença é dependente da interação entre *S. stercoralis* e o hospedeiro podendo haver a erradicação da infecção, cronicidade decorrente da autoinfecção bem como a possibilidade de hiperinfecção ou disseminação (12).

A maioria dos indivíduos infectados são assintomáticos, porém, em casos mais

graves da estrogiloidíase, pode ocorrer a Síndrome de Loeffler, resultando em edema pulmonar e insuficiência respiratória (9). Quadros graves podem progredir para hiperinfecção, como consequência da exacerbação do ciclo de autoinfecção, nos quais as larvas atingem os pulmões, ou ainda casos de estrogiloidíase disseminada, nos quais as larvas acometem locais fora dos sítios usuais como o sistema nervoso, rins e fígado (13).

Uma das dificuldades relacionada a essa infecção parasitária refere-se ao diagnóstico. O diagnóstico da estrogiloidíase é confirmado pelo encontro das formas de *S. stercoralis* nas fezes. Métodos imunológicos também são indicados no diagnóstico dessa parasitose, visto que, a maioria dos indivíduos são assintomáticos e apresentam baixa e irregular liberação de larvas nas fezes (9).

Em casos de infecção disseminada ou hiperinfecção, as larvas são usualmente visualizadas em exames de imagens, podendo ser visualizadas no fluído duodenal ou ainda, ocasionalmente, em outros tecidos ou fluídos (9).

De maneira geral, os métodos parasitológicos indicados para o diagnóstico se baseiam no hidrotropismo das larvas, como o de Baermann (14), modificado por Moraes (15) e de Rugai, Mattos e Brisola (16). Esses exames não são utilizados rotineiramente. Além disso, para o diagnóstico definitivo são necessárias várias amostras de fezes colhidas em dias alternados, o que dificulta o diagnóstico correto (17).

O tratamento é limitado às formulações orais com ivermectina, albendazol e tiabendazol (18).

Um dos desafios a serem esclarecidos acerca da gravidade gerada nos pacientes com estrogiloidíase são os efeitos reguladores que a infecção pode exercer sobre a resposta imune às infecções concomitantes, como no caso da relação entre estrogiloidíase e tuberculose atribuível à imunidade celular comprometida e à estudos que relatem os fatores relacionados à associação dessas duas infecções. Dessa forma, o presente estudo teve por objetivo discutir aspectos epidemiológicos e de saúde pública relatados nos principais estudos que investigaram a relação da infecção

concomitante entre pacientes portadores de TB e infectados por *S. stercoralis*.

METODOLOGIA

A pesquisa bibliográfica foi desenvolvida com base em literatura especializada, no período de 01/1993 a 11/2015, com apenas três citações específicas dos anos de 1917, 1948 e 1954, em periódicos disponíveis em meio eletrônico e na Biblioteca Setorial do CCB/UDEL, usando as seguintes palavras de busca: Tuberculose, Estrogiloidíase, coinfeção, helmintíase, imunodeprimidos. Foram utilizadas as Bases de Dados: *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), a versão eletrônica do *Index Medicus* (MEDLINE) e SciELO.

ASPECTOS RELEVANTES SOBRE A COINFEÇÃO DE TUBERCULOSE E ESTROGILOIDÍASE

A transmissão da tuberculose ocorre de forma direta, no entanto, nem todas as pessoas que entram em contato com o agente etiológico desenvolvem a doença. Existem alguns fatores que contribuem para o estabelecimento da doença como baixa nutrição e resposta imune (7).

Fatores como baixo nível educacional e habitacional, falta de higiene, desnutrição e dificuldades de acesso aos serviços básicos de saúde são característicos de regiões precárias e em desenvolvimento socioeconômico. Dessa forma, a doença apresenta incidência influenciada por elementos como pobreza e a exclusão social, situações coincidentes com as de risco em infecções parasitárias intestinais (6), como demonstrado em um estudo realizado com populações rurais da China que verificou que a frequência de pacientes com tuberculose em infecção concomitante com parasitas intestinais estava relacionada com a má nutrição e falta de educação sanitária (19).

Dentre os principais nematoides associados à pacientes portadores de TB, os principais citados por Tristão-Sá e colaboradores (2) em um estudo regional foram *S. stercoralis*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*, destacando *S. stercoralis* como o parasito mais prevalente (24,5%).

A estrogiloidíase é uma parasitose que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, podendo ser assintomática ou, em casos graves, apresentar edema pulmonar e insuficiência respiratória (20). Durante o ciclo, a larva filarioide (L3) migra para os pulmões podendo influenciar diretamente no caso de infecção concomitante com *Mycobacterium tuberculosis* (21).

Métodos imunológicos têm sido investigados como estratégias para melhora na sensibilidade e especificidade dos diagnósticos usados na clínica (22). No entanto, esses métodos ainda não foram inseridos na rotina clínica. Dessa forma, os problemas com o diagnóstico interferem nos estudos sobre a situação epidemiológica da estrogiloidíase, isso porque os dados são subestimados e não contabilizados corretamente (22).

As infecções causadas por helmintos podem alterar a imunidade sob muitas formas, o que favorece a instalação de doenças concomitantes. Isso por que os principais estudos apontam que infecções parasitárias promovem imunomodulação no sistema imune do hospedeiro como mecanismos para promover a sobrevivência do parasito (2).

Enquanto na tuberculose a resposta pró-inflamatória Th1 é fundamental na erradicação da bactéria, na estrogiloidíase ocorre indução anti-inflamatória Th2, na qual citocinas como a Interleucina-4 (IL-4), IL-5 participam efetivamente nessa resposta e ocorre participação também de anticorpos IgE por linfócitos B e células como mastócitos e eosinófilos que atuam ativamente no processo de eliminação do parasito (23,24).

Somando-se a e corroborando isso, George e colaboradores (3) verificaram a frequência de células TCD4⁺, TCD8⁺ e níveis de citocinas em pacientes portadores de TB com ou sem infecções por helmintos, e os resultados mostraram redução de células T CD4⁺ e de citocinas inflamatórias de perfil Th1 como IFN- γ , o TNF- α e IL-2 e também Th17, como IL-17, e aumento de IL-10, citocina anti-inflamatória, presente em pacientes com parasitas intestinais, principalmente com *S. stercoralis*.

O paradigma causado entre o balanço das respostas pró-inflamatória e anti-inflamatória na tuberculose quando associado à estrogiloidíase torna-se um

fator relevante para estudo, uma vez que as duas infecções são comuns em regiões precárias e o tipo de resposta pode influenciar no prognóstico dos pacientes (6).

Um estudo experimental utilizando modelos murinos infectados por *M. bovis* em coinfeção com o verme intestinal *S. venezuelensis* verificou que a redução da produção de IL-17 por células pulmonares ocasionou aumento da carga bacteriana, e, além disso, favoreceu a formação de pequenos granulomas em animais coinfectados, sugerindo que a infecção por helmintos intestinais não só tem efeito negativo sobre o controle da tuberculose como também tornam os indivíduos mais susceptíveis ao desenvolvimento de TB (25,26).

Dessa forma, a IL-17 está associada à proteção em infecções com formação de granulomas, especialmente a tuberculose, e alguns estudos já relataram sua diminuição em coinfeção helmíntica (27).

Outro estudo, utilizando voluntários infectados experimentalmente com ancilostomídeos, mostrou que a infecção foi capaz de gerar não só uma resposta forte de células TH2 local com células T reguladoras (caracterizado por IL-10 e fator de crescimento transformador- β -TGF- β) mas também uma resposta sistêmica similar, o que indica que a indução da resposta por helmintos intestinais também podem afetar o resultado da infecção concomitante em locais distantes (21).

Além desses aspectos, nos casos de coinfeção, a vigilância e acompanhamento por profissionais da saúde devem ser realizados principalmente quanto aos cuidados sobre a interação medicamentosa que pode haver no tratamento. Abate e colaboradores (28) testaram os efeitos do albendazol, um anti-helmíntico, em pacientes coinfectados com tuberculose e parasitas intestinais, dentre eles *S. stercoralis*, *A. lumbricoides*, *T. trichiura*, *Taenia* spp. e *Hymenolepis nana*. O tratamento com albendazol não afetou clinicamente os pacientes, além do mais, outro fator observado foi que o tratamento levou à redução de IL-10 e da eosinofilia causada pela parasitose. Segundo os autores, a IL-10 é uma importante citocina imunomoduladora responsável por suprimir a resposta Th1, considerada benéfica na tuberculose. Esses dados sugerem que o tratamento anti-

helmíntico foi favorável na coinfeção, não piorando o quadro da tuberculose.

Outro fator relevante relacionado ao aumento de casos de coinfeção na tuberculose é o abandono do tratamento. Na maioria dos casos, os motivos de abandono registrados em prontuários e verbalizados pelos pacientes são os motivos socioeconômicos e os efeitos colaterais provocados pelo tratamento (29). Além disso, o abandono do tratamento pode levar esse paciente a desenvolver a tuberculose multidroga resistente (TB-MDR), ocasionando a rápida disseminação pelo mundo, causando alarme entre autoridades públicas de saúde e solicitando mais pesquisa com tratamentos novos e mais eficazes (6, 30).

Sabe-se que os casos de coinfeção interferem na gravidade das doenças associadas, resultando em maiores debilitações aos pacientes e conseqüentemente aumentando os casos de morbidade e mortalidade relacionados às doenças concomitantes, demonstrando a

relevância de estudos epidemiológicos relacionando essas duas infecções.

Apesar de escassos os trabalhos nesse sentido, são de extrema relevância na clínica, já que se trata de duas infecções mundialmente graves.

CONCLUSÃO

A tuberculose e a estrogiloidíase são infecções de alta incidência e prevalência que afetam grupos de população específicos (vulneráveis), sendo relevantes nos estudos de saúde pública. Um dos fatores que agrava ou favorece o estabelecimento da tuberculose é a debilitação do sistema imune gerado pela coinfeção parasitária, bem como os problemas relacionados ao tratamento da tuberculose e diagnóstico da estrogiloidíase. Os estudos que associam parasitas intestinais à tuberculose apontam *S. stercoralis* como o mais prevalente. Assim, torna-se necessário maior atenção dos órgãos competentes para melhora nos programas de prevenção dessas infecções, uma vez que apresentam impacto de caráter social.

REFERÊNCIAS

- (1) LIMA, M. M.; et al. Co-infecção HIV/tuberculose: necessidade de uma vigilância mais efetiva. **Revista Saúde Pública**, São Paulo, v. 31, n. 3, p. 217-220, 1997.
- (2) TRISTÃO-SÁ, R.; et al. Intestinal nematodes and pulmonary tuberculosis. **Revista Sociedade Brasileira Medicina Tropical**, Uberaba, v. 35, n. 5, p. 533-535, 2002.
- (3) GEORGE, P. J.; et al. Helminth infections coincident with active pulmonary tuberculosis inhibit mono- and multifunctional CD4+ and CD8+ T cell responses in a process dependent on IL-10. **PLoS Pathogens**, California, v. 10, n. 9, p. 1-10, 2014.
- (4) DALCIN, P. T. R.; SILVA, D. R. Tuberculose. "In": Fochesatto FL, Barros E. **Medicina Interna na Prática Clínica 1 ed.**, Porto Alegre, 2013, p. 519-525.
- (5) PROBST, C.; et al. Bovine tuberculosis: making a case for effective surveillance. **Epidemiology and Infection**, New York, v. 139, n. 1, p. 105-112, 2011.
- (6) AMARE, B.; et al. Quadruple burden of HIV/AIDS, tuberculosis, chronic intestinal parasitoses, and multiple micronutrient deficiency in ethiopia: a summary of available findings. **BioMed Research International**, New York, p. 1-9, 2015.
- (7) BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose. **Boletim Epidemiológico**, v. 46, n. 9, p. 1-19, 2015.
- (8) BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica 7 ed. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). **Brasília: Ministério da Saúde**, p. 816, 2009.
- (9) SCHÄR, F.; et al. *Strongyloides stercoralis*: global distribution and risk factors. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, California, v. 7, n. 7, p. 1-17, 2013.
- (10) PAULA, F. M.; COSTA-CRUZ, J. M. Epidemiological aspects of strongyloidiasis in Brazil. **Parasitology**, New York, v. 138, n. 11, p. 1331-1340, 2011.

- (11) MARUYAMA, H.; et al. Successive changes in tissue migration capacity of developing larvae of an intestinal nematode *Strongyloides venezuelensis*. **Parasitology**, New York, v. 132, p. 1-8, 2006.
- (12) AHMAD, A. F.; et al. Serological and molecular detection of *Strongyloides stercoralis* infection among an Orang Asli community in Malaysia. **Parasitology research**, Germany, v. 112, n. 8, p. 2811–2816, 2013.
- (13) MAKKER, J.; et al. Strongyloidiasis: a case with acute pancreatitis and a literature review. **World journal of gastroenterology**, United States, v. 21, n. 11, p. 3367-3375, 2015.
- (14) BAERMANN, G. Eine Einfache Methode zur Auffindung von Ankylostomum (Nematoden) Larven in Erdproben. Mededeel mit h. **Geneesk Lab**, Weltvrede Feestbundel, Batavia, p. 41-47, 1917.
- (15) MORAES, R. G. Contribuição para o estudo do *Strongyloides stercoralis* e da estrogiloidiase no Brasil. **Revista Serviço Especializada Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 1, p. 507-624, 1948.
- (16) RUGAI, E.; MATTOS, T.; BRISOLA, A. P. Nova técnica para isolar larvas de nematóides das fezes: modificações do método de Baermann. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, São Paulo, v. 14, p. 5-8, 1954.
- (17) REQUENA-MÉNDEZ, A.; et al. The laboratory diagnosis and follow up of strongyloidiasis: a systematic review. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, California, v. 7, n. 1, v. 1-10, 2013.
- (18) SOUZA, J. N. de; et al. Recurrence of *Strongyloides stercoralis* infection in a patient with Hansen's disease: a case report. **Leprosy Review**, England, v. 85, n. 1, p. 58-62, 2014.
- (19) LI, X. X.; et al. Prevalence and risk factors of intestinal protozoan and helminth infections among pulmonary tuberculosis patients without HIV infection in a rural county in P. R. China. **Acta Tropica**, Netherlands, v. 149, p. 19-26, 2015.
- (20) PIRES, M. L.; DREYER, G. Revendo a importância do *Strongyloides stercoralis*. **Revista do Hospital das Clínicas**, São Paulo, v. 48, n. 4, p.175-182, 1993.
- (21) SALGAME, P.; YAP, G. S.; GAUSE, W. C. Effect of helminth-induced immunity on infections with microbial pathogens. **Nature immunology**, United States, v. 14, n. 11, p. 1118-1126, 2013.
- (22) BOSQUI, L. R.; et al. Detection of parasite-specific IgG and IgA in paired serum and saliva samples for diagnosis of human strongyloidiasis in northern Paraná state, Brazil. **Acta Tropica**, Netherlands, v. 31, n. 150, p. 190-195, 2015.
- (23) FINKELMAN, F. D.; et al. Cytokine regulation of the host defense against parasitic gastrointestinal nematodes: lessons from studies with rodent models. **Annual review of immunology**, United States, v. 15, p. 505–533, 1997.
- (24) BARNER, M.; et al. Differences between IL-4R α -deficient and IL-4-deficient mice reveal a role for IL-13 in the regulation of Th2 responses. **Current biology**, England, v. 8, n. 11, p. 669–672, 1998.
- (25) CARMO, A. M.; et al. Increased susceptibility to *Strongyloides venezuelensis* in mice due to *Mycobacterium bovis* co-infection which modulates production of Th2 cytokines. **Parasitology**, England, v. 136, n. 11, p. 1357-1365, 2009.
- (26) 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.
- (27) OKAMOTO-YOSHIDA, Y.; et al. Essential role of IL-17A in the formation of a mycobacterial infection-induced granuloma in the lung. **Journal of immunology**, United States, v. 184, n. 8, p. 4414-4422, 2010.
- (28) ABATE, E.; et al. Effects of albendazole on the clinical outcome and immunological responses in helminth co-infected tuberculosis patients: a double blind randomised clinical Trial. **International journal for parasitology**, England, v. 45, n. 2-3, p. 133-140, 2015.
- (29) MENDES, A. M.; FENSTERSEIFER, L. M. Tuberculose: porque os pacientes abandonam o tratamento? **Boletim de Pneumologia Sanitária**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 1, p. 25-36, 2004.

(30) VIEIRA, A. A.; RIBEIRO, S. A. Noncompliance with tuberculosis treatment involving self administration of treatment or the directly observed therapy, short-course strategy in a tuberculosis control program in the city of

Carapicuíba, Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 34, n. 3, p. 159-166, 2008.

Enviado: 29/06/2016

Revisado: 17/11/2016

Aceito: 17/11/2016