

Vitamina D como agente coadjuvante no tratamento da tuberculose pulmonar

Vitamin D as adjunctive agent in the treatment of pulmonary tuberculosis

Stéphaney Ferreira Pequeno

Centro Universitário de Patos (UNIFIP), E-mail: stephanypequeno@hotmail.com

Lizandra Pinheiro do Nascimento

Centro Universitário de Patos (UNIFIP), E-mail: lizandrapn1@gmail.com

Beatriz Clementino Leite Mendes

Centro Universitário de Patos (UNIFIP), E-mail: beatriz.mendess51@gmail.com

Yan Carlos Gomes de Alencar

Centro Universitário de Patos (UNIFIP), E-mail: yan.pioix@gmail.com

Milena Nunes Alves de Sousa

Centro Universitário de Patos (UNIFIP); Faculdade Vale do Pajeú (FVP), E-mail: minualsa@hotmail.com

Resumo: A tuberculose (TB) é uma infecção bacteriana grave, transmitida pelo ar e causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*. Atualmente, existe um amplo interesse em usar a vitamina D3 (VitD3) como terapêutica adjuvante da TB, dado que numerosos estudos *in vitro* demonstraram seus efeitos diretos e indiretos nas atividades micobactericidas. O objetivo desse estudo foi apresentar uma revisão sobre a ação da vitamina D no tratamento da tuberculose e relacionar algumas das principais evidências científicas atuais sobre a suplementação da vitamina D em seres humanos portadores da doença. O método utilizado foi uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL), o qual proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática. A vitamina D está associada à susceptibilidade da TB e pode ter um efeito adjuvante na prevenção do agravo. Com isso a vitamina D parece ter um ótimo papel suplementar positivo. As constatações desta investigação podem abrir caminhos para novos ensaios referentes à associação vitamina D e tuberculose.

Palavras-chave: Tuberculose. Vitamina D. Terapia.

Abstract: Tuberculosis (TB) is a severe bacterial infection transmitted by the air and caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis*. Currently, there is a broad interest in using Vitamin D3 (VitD3) as an adjuvant therapy for TB, since numerous *in vitro* studies have demonstrated its direct and indirect effects on mycobacterial activities. The aim of this study was to present a review on the action of vitamin D in the treatment of tuberculosis and to relate some of the main current scientific evidences on vitamin D supplementation in human beings with the disease. The method used was an integrative literature review (RIL), which provides the synthesis of knowledge and the incorporation of the applicability of results of significant studies in practice. Vitamin D is associated with the susceptibility of TB and may have an adjuvant effect on the prevention of aggravation. With that vitamin D seems to have a great supplementary positive role. The findings of this investigation may lead to new trials regarding the association of vitamin D and tuberculosis.

Keywords: Tuberculosis. Vitamin D. Art Therapy.

Recebido em: 10/09/2019

Aprovado em: 15/11/2019



INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa significativa causada pela infecção aerogênica do patógeno intracelular *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), transmitida pelas vias aéreas superiores que acomete principalmente fagócitos nos alvéolos pulmonares (NOGUEIRA et al., 2012).

Quando respeitados os critérios técnicos, o diagnóstico da doença é determinado com exatidão, o que favorece o estabelecimento da cura por meio de tratamento medicamentoso que perdura por seis meses (BRASIL, 2011). Em nível mundial, de acordo com a *World Health Organization* (WHO, 2015), a TB apresenta-se como uma das maiores causas de morbidade e mortalidade dentre as doenças infecciosas, chegando em 2015 a 9,6 milhões de doentes e 1,5 milhões de óbitos. Dados epidemiológicos indicam que, em 2015, o Brasil ocupava o 18º lugar entre os 22 países com as maiores cargas da doença (incidência, prevalência e mortalidade). Seu caráter social é destacado em documentos de organismos governamentais, dada a maior exposição de indivíduos e comunidades em situação de vulnerabilidade (BRASIL, 2016).

A inflamação pulmonar é uma imunopatologia que é potencialmente fatal para o hospedeiro é evidenciada pela morbi-mortalidade associada à falha na resolução da doença pulmonar. Dado as consequências negativas da inflamação, terapias adjuvantes contra a tuberculose devem criar e/ou apoiar um ambiente que pode efetivamente conter as bactérias sem danos (COOPER, 2009; REEME et al., 2013; URDAHL, 2014; KIRAN et al., 2015), a exemplo do uso da Vitamina D, pois sua deficiência é apontada como um dos fatores contribuintes para a TB, embora o agravo seja multifatorial (DRUMMOND et al., 2000).

Para os autores anteriormente citados, notadamente grupos em que a dieta, o comportamento cultural, a pigmentação da pele e a interação gene-ambiente contribuem para a diminuição da concentração sérica de hidroxivitamina [MS1] D25 (OH). Historicamente, a vitamina D e a exposição solar foram usadas para tratar a tuberculose na era pré-antibiótica e há cada vez mais evidências de estudos *in vitro* que a vitamina D aumenta a atividade antimicobacteriana.

Emprega-se a expressão “vitamina D” como um termo geral para se referir ao ergocalciferol (D2) e colecalciferol (D3). Após a primeira hidroxilação desses compostos no fígado, origina-se a 25-hidroxivitamina D (calcidiol ou [25(OH) D3]). O produto da segunda hidroxilação é conhecido como calcitriol [1,25(OH)₂ D3]. As formas D2, D3 e a 25-hidroxivitamina D são consideradas pró-hormônios, enquanto o calcitriol é o hormônio ativado nos rins (HOLICK, 2007). A vitamina D pode ser obtida a partir de duas diferentes fontes: da dieta ou pela radiação ultravioleta B (UVB) síntese na epiderme. A síntese de pré-vitamina D3 ocorre na pele do 7-

desidroxi-colesterol pela radiação UVB, que é depois isomerizado em vitamina D3 por um processo termo sensível (GROBER et al., 2013).

Ante as premissas, a vitamina D pode ser benéfica como terapia adjuvante no tratamento da tuberculose. Níveis mais elevados de vitamina D foram associados com menor probabilidade de qualquer infecção por *M. tuberculosis*. Seria atraente, em um país com características climáticas e econômicas como o Brasil, que ocorresse um interesse maior no estudo desse tema devido aos elevados índices de mortalidade por tuberculose em áreas vulneráveis tendo em vista os resultados positivos da terapia antimicrobacteriana com a vitamina D como coadjuvante.

Essas e outras questões são discutidas no presente artigo, cuja proposta é apresentar uma revisão sobre a ação da vitamina D no tratamento da tuberculose e relacionar algumas das principais evidências científicas atuais sobre a suplementação da vitamina D em seres humanos portadores da doença.

MATERIAL E MÉTODOS

O método utilizado para esta pesquisa foi a Revisão Integrativa da Literatura (RIL) que pode ser considerada um modelo para o desenvolvimento da revisão da literatura. Esta metodologia foi escolhida por trazer a possibilidade de síntese e análise do conhecimento científico já produzido sobre o tema investigado, bem como permitir a obtenção de informações que possibilitem aos leitores avaliarem a efetividade dos procedimentos empregados na elaboração da revisão (BOTELHO; DE ALMEIDA CUNHA; MACEDO, 2011).

Segundo os autores, os passos para elaboração de uma RIL consistem em: identificação do tema e seleção da questão de pesquisa, estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão, identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados, categorização dos estudos selecionados, análise e interpretação dos resultados e apresentação da revisão/ síntese do conhecimento.

De início identificou-se o tema, optou-se por trabalhar com as doenças tropicais, no qual o foco escolhido foi a tuberculose pulmonar e as implicações da vitamina D em seu tratamento. Para busca, os Descritores Controlados em Ciências da Saúde (DeCS) escolhidos foram tuberculose e vitamina D.

Foram usados as plataformas virtuais Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), PubMed que é um serviço da U. S. National Library of Medicine (NLM) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) para pesquisa e seleção dos artigos, tendo sido encontrados 433 artigos, sendo 11 selecionados frente aos critérios de inclusão e exclusão.

Dando continuidade foram estabelecidos três critérios exclusão, artigos que não traziam a associação da vitamina D com a tuberculose, artigos que traziam essa relação, porém voltados à prevenção, e um critério de inclusão, consistindo em artigos que traziam essa relação e associados ao tratamento da tuberculose.

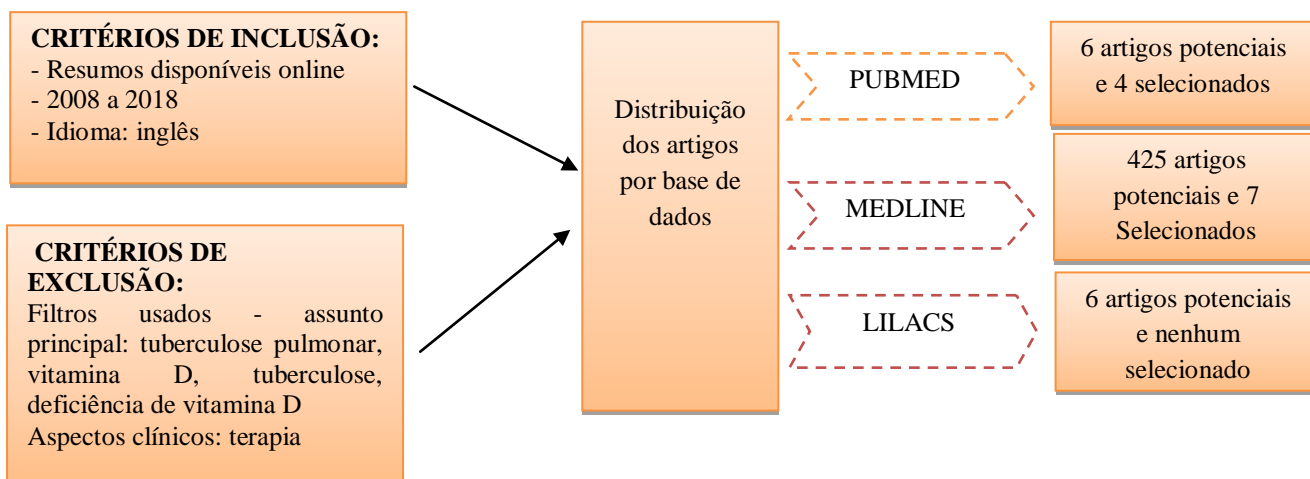


Figura 1: Fluxograma dos estudos pré-selecionados

Na fase de categorização, selecionam-se ano, país, título, periódico, cenário do estudo, tipo do estudo e base de dados. Ainda, os estudos foram categorizados de acordo com os resultados obtidos em: 1) Pesquisas que levantaram dados evidenciando uma maior susceptibilidade de pessoas a desenvolver a tuberculose devido à deficiência de vitamina D na dieta; 2) Pesquisas que mostram que a expressão do gene VDR associada à resposta do corpo à vitamina D e age aumentando à resistência à tuberculose; 3) Pesquisas que mostraram que níveis séricos da vitamina 25(OH) D3 liberam metabólitos que combatem a *M. Tuberculosis* e 4) Pesquisas que negam a relação da vitamina D com melhoras no tratamento da tuberculose.

Por fim, procedeu-se a análise e interpretação dos resultados, bem como a apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

RESULTADOS

Todos os artigos selecionados estavam em inglês (100%). Por conseguinte, a partir do quadro 1, constatou-se que 36,36% dos estudos foram do tipo quantitativo, sendo em sua pluralidade realizado em ambiente hospitalar e laboratorial com 27,27% cada. Além disso, foi observada a prevalência de publicações sobre o assunto no ano de 2008 (27,27%), em sua preponderância na base de dados MEDLINE (63,63%). Ademais, 18,18% dos estudos foram realizados nos Estados Unidos e no Brasil (Quadro 1).

Quadro 1: Caracterização dos artigos selecionados

Ano/país	Título	Periódico	Cenário do estudo	Tipo do estudo	Base de dados
2008/ África Oriental e outros países da África	Vitamin D Deficiency Is Associated with Tuberculosis and Latent Tuberculosis Infection in Immigrants from Sub-Saharan Africa	Brief Report	Ambulatório	Quantitativo	MEDLINE
2010/ Reino Unido	Association between Gc genotype and susceptibility to TB is dependent on vitamin D status	European Respiratory Journal	Hospitalar	Quantitativo	MEDLINE
2013/ Brasil	Vitamin D and tuberculosis	Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica	Não Especificado	Revisão	MEDLINE
2016/ EUA	Dietary vitamin D3 suppresses pulmonary immunopathology associated with advanced stage tuberculosis in C3HeB / FeJ mice	The Journal of Immunology	Laboratorial	Qualitativo	PUBMED
2008/ Índia	Blackwell Publishing Ltd Regulatory region polymorphisms of vitamin D receptor gene in pulmonary tuberculosis patients and normal healthy subjects of south India	International Journal of Immunogenetics	Clínica de Tuberculose centro de pesquisa (TRC) e no Instituto de Torácica	Quantitativo	PUBMED
2008/ Inglaterra	Vitamin D deficiency and insufficiency in children with tuberculosis	The Pediatric Infectious Disease Journal	Clínica Pediátrica	Estudo Retrospectivo	MEDLINE

Ano/país	Título	Periódico	Cenário do estudo	Tipo do estudo	Base de dados
2013/ Brasil	Serum vitamin D levels and risk of prevalent tuberculosis, incident tuberculosis and tuberculin skin test conversion among prisoners	Scientific Reports	Presídio	Estudo Prospectivo de Coorte	MEDLINE
2015/ Canadá	Vitamin D: Immuno-modulation and tuberculosis treatment	Canadian Journal of Physiology and Pharmacology	Laboratório	Qualitativo	PUBMED
2017/ Etiópia	Vitamin D deficiency among smear positive pulmonary tuberculosis patients and their tuberculosis negative household contacts in Northwest Ethiopia: a case-control study	Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials	Hospital	Um estudo de caso-controle	PUBMED
2012/ EUA	Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment	Proceedings of the National Academy of Sciences	Laboratório	Qualitativo	MEDLINE
2018/ China	Serum vitamin D level and vitamin D receptor genotypes may be associated with tuberculosis clinical characteristics.	Observational Study	Hospital	Quantitativo	MEDLINE

A partir da categorização dos artigos (Figura 2), 45,45% afirmaram que uma dieta rica em Vitamina D é eficaz para ajudar no tratamento da tuberculose, 27,27% mostram que o nível sérico de 25(OH) D3 tem

uma ação contra o *M. Tuberculosis*, 18,18% mostraram que a ação da vitamina D no tratamento da tuberculose está associada à expressão do gene VDR de forma positiva e 9,09% negaram a relação Vitamina D e TB.

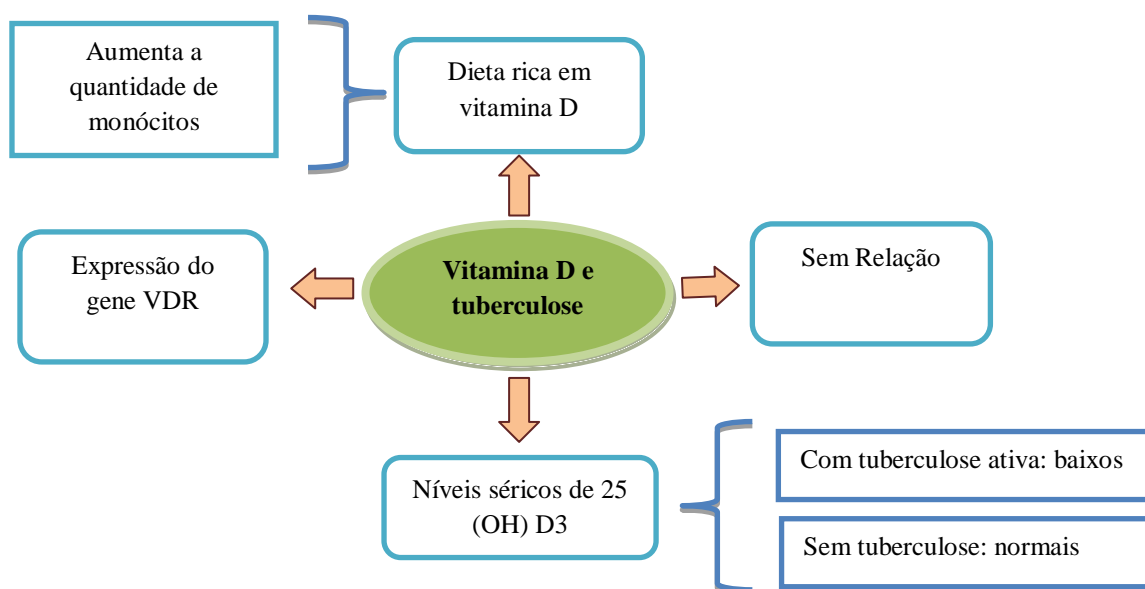


Figura 2: categorização dos artigos

A tuberculose é uma doença infecciosa e transmissível que afeta prioritariamente os pulmões, embora possa acometer outros órgãos e/ou sistemas. É causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* ou bacilo de Koch. No Brasil, é um sério problema da saúde pública, com profundas raízes sociais. A cada ano, são notificados aproximadamente 70 mil casos novos e ocorrem em 4,5 mil mortes em decorrência da condição clínica (PELLISSARI et al., 2018).

Ademais, o tratamento da tuberculose tem como objetivo a cura e a rápida redução da transmissão

da doença. Para que isso ocorra, os fármacos utilizados devem ser capazes de reduzir rapidamente a população bacilar (interrompendo a transmissão), prevenir a seleção de cepas naturalmente resistentes (impedindo o surgimento de resistência durante a terapia) e esterilizar a lesão (prevenindo a recidiva de doença) (RABAHI et al., 2017).

Estudos indicam a sua eficácia em associação a vitamina D uma vez que nos artigos selecionados nesta revisão foi observado majoritariamente que a associação da Vitamina D no manejo da tuberculose

através de uma dieta rica em vitamina D teve o aspecto positivo (GIBNEY, 2008; WILLIAMS, 2008; MARTINEAU, 2010; COUSSENS, 2012; CARVALHO, 2013; SELVARAJ, 2015; RABAH et al., 2017).

O estudo feito por Martineau et al. (2012), no Reino Unido indicou a Vitamina D como moduladora da imunidade antimicobacteriana e sugere um papel potencial para suplementação adjuvante de vitamina D no tratamento de infecções para acelerar a resolução de respostas inflamatórias durante tratamento da tuberculose associado a diminuição da mortalidade. De acordo com Gibney et al. (2008) na África Subsaariana e em outros locais da África constatou-se uma severa suscetibilidade à tuberculose por parte de pacientes que tinham uma dieta pobre em Vitamina D.

O organismo sintetiza os precursores de Vitamina D que, na pele, pela exposição aos raios UVB, se convertem em pré-vitamina D₃, que, por sua vez é metabolizada em um pró-hormônio no fígado que é a 25-hidroxi-colecalciferol, em seguida vai ser metabolizada nos rins em sua forma ativa Calcitriol ou 1,25-dihidroxicolecalciferol. Este processo é responsável por 90% da VD sérica, sendo os 10% restantes provenientes da dieta (SANTOS; NELSON, 2012).

No Brasil, foi mencionada a importância da Vitamina D na atividade de monócitos contra infecções micobacterianas. De um modo geral, a vitamina parece ser benéfica como adjuvante terapia no tratamento de patologias pulmonares (CARVALHO; CAVALCANTE, 2013). Na Inglaterra, em 2008, foi realizado um estudo retrospectivo que apresentou 86% das crianças com deficiência de Vitamina D associada com a Tuberculose ativa (WILLIAMS; WILLIAMS; ANDERSON, 2008).

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel que desempenha papel contra doenças infecciosas incluindo tuberculose. De acordo com Reeme; Miller; Robinson (2013) e Tessema et al. (2017) duas maneiras mais prováveis pelas quais a mesma controla o sistema imunológico na luta contra o *M. tuberculosis* são: (1) A vitamina D diminui a viabilidade do *M. tuberculosis* aumentando a fusão do fagossoma e lisossoma em macrófagos infectados; (2) pode melhorar a produção de LL-37, um peptídeo antimicrobiano da família da catelicidina. Defensina e catelicidina são alguns dos peptídeos antimicrobianos que envolvem como uma primeira linha de defesa na inibição de infecções por doenças como a tuberculose. A vitamina D nos neutrófilos e macrófagos controlam o gene hCAP-18 que codifica para LL-37, portanto, a vitamina D pode aumentar no corpo do hospedeiro defesas para controlar a TB.

A forma ativa de vitamina D (1,25-dihidroxitamina D₃) aumenta as concentrações do peptídeo antimicrobiano LL37 (catelicidina) em humanos e incubar culturas de monócitos em humanos infectados com doses crescentes de vitamina D restringem o crescimento de micobactérias. Assim, a luz solar (e suplementação alimentar), por elevar os níveis circulantes de vitamina D, pode aumentar a capacidade de monócitos e macrófagos para matar

micróbios e, especificamente, micobactérias (WILLIAMS et al., 2008).

Todos os três marcadores (LL-37 IL-10, LL-37) são suprimidos pela terapia antituberculose, e o fato de sua concentração ter caído mais rapidamente entre os pacientes que utilizaram esses marcadores podem surgir como uma consequência indireta da morte microbiana aumentada em pacientes recebendo vitamina D. Alternativamente, esta observação pode representar um efeito supressivo direto da vitamina D na liberação destes mediadores na circulação a partir de grânulos de neutrófilos (COUSSENS et al., 2012).

Além disso, a VitD₃ modula a resposta imune pulmonar alterando a dinâmica de acumulação de linfócitos CD3 + e Histiócitos F4 / 80 + e Ly6C / Ly6G + em regiões granulomatosas; A consequência geral dessas mudanças é um microambiente que suprime a imunopatologia. A VitD atuou *in vitro* durante a TB não como um bactericida, mas sim como um imunossupressor que limitou a inflamação pulmonar a níveis que são suficientes para controlar o *M. tuberculosis* (REEME; MILLER; ROBINSON, 2013).

Por conseguinte, a deficiência de vitamina D tem aumentado nas últimas décadas. Como a maioria dos 25 (OH) D circulantes é derivada da exposição ao sol, a carência é atribuída ao ambiente interno estilo de vida, velhice, evitar a exposição à luz solar, protetores solares, a redução de alimentos contendo vitamina D, distúrbios no metabolismo do cálcio e o aumento da obesidade (o tecido adiposo absorve a vitamina D) (CARVALHO; CAVALCANTE, 2013).

Em um estudo observacional realizado em hospitais chineses Zhang et al. (2018) observaram que a vitamina D está associada à susceptibilidade da tuberculose e pode ter um efeito adjuvante no tratamento anti-tuberculose através de um bom nível sérico e de genótipos de receptores de vitamina D que podem estar associados às características clínicas da tuberculose como uma maior resistência à doença.

Entretanto, Maceda et al. (2018) produziram um estudo prospectivo de coorte realizado em presídios brasileiros, mostrando que os presos com tuberculose ativa tinham baixo nível de vitamina D. No entanto, os níveis de vitamina D não foram considerados um fator de risco para o desenvolvimento de TB ativa durante um período de seguimento de um ano. Os autores sugerem que a TB ativa pode alterar o metabolismo da vitamina D, levando ao comprometimento da oferta de precursores, mas que a vitamina D não é necessariamente um fator de risco para suscetibilidade a infecções ou doenças.

A partir dos achados, ficou constatado que, de maneira geral, a administração dessa vitamina com os fármacos minimizaram o agravamento da doença e suas consequências, fazendo com que o tratamento fosse mais efetivo.

CONCLUSÕES

A partir da metodologia utilizada e dos resultados obtidos, pode-se concluir que a vitamina D tem importante função fisiológica em humanos e desempenha um papel significativo em muitas doenças

infeciosas, incluindo a tuberculose. O baixo nível sérico de vitamina D pode resultar na recaída da TB e ter um efeito adverso para a melhora clínica. Com isso, a vitamina D parece ter um ótimo papel suplementar positivo. Portanto, a observação e investigação realizada pode abrir o caminho para novos ensaios de suplementação de vitamina D em novas terapias anti-tuberculose.

REFERÊNCIAS

- BOTELHO, L. L. R.; DE ALMEIDA CUNHA, C. C.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e sociedade**, v. 5, n. 11, p. 121-136, 2011.
- BOUILLON, R.; CARMELIET, G.; VERLINDEN, L. et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. **Endocr. Rev.** v. 29, n. 6, p. 726-776, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Departamento de Vigilância Epidemiológica**. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Vigilância em Saúde**. Perspectivas brasileiras para o fim da tuberculose como problema de saúde pública. Boletim epidemiológico: especial tuberculose. v. 47, n. 13, p. 1-15, 2016.
- COOPER, A. M. Cell-mediated immune responses in tuberculosis. **Annual review of immunology**, v. 27, p. 393-422, 2009.
- COUSSENS, A. K.; WILKINSON, R. J.; HANIFA, Y. et al. Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 109, n. 38, p. 15449-15454, 2012.
- DIFAZIO, A. M. R.; FLYNN, J. L. IFN-g from CD4 T cells is essential for host survival and enhances CD8 T cell function during Mycobacterium tuberculosis infection. **The Journal of Immunology**, v. 190, n. 1, p. 270-277, 2013.
- DRUMMOND, P.; CLARK, J.; WHEELER, J. et al. Community acquired pneumonia—a prospective UK study. **Archives of disease in childhood**, v. 83, n. 5, p. 408-412, 2000.
- GRÖBER, U.; SPITZ, J.; REICHRATH, J. et al. Vitamin D: update 2013: from rickets prophylaxis to general preventive healthcare. **Dermato-endocrinology**, v. 5, n. 3, p. 331-347, 2013.
- HOLICK, M. F. Vitamin D deficiency. **N. Engl. J. Med.** v. 357, n. 3, p. 266-81, 2007.
- KIRAN, D.; PODELL, B. K.; CHAMBERS, M. et al. Host-directed therapy targeting the Mycobacterium tuberculosis granuloma: a review. In: **Seminars in immunopathology**, v. 38, n. 2, p. 167-183, 2016
- MACEDA, E. B.; GONÇALVES, C. C.; ANDREWS, J. R. et al. Serum vitamin D levels and risk of prevalent tuberculosis, incident tuberculosis and tuberculin skin test conversion among prisoners. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 997, 2018.
- NOGUEIRA, A. F.; FACCHINETTI, V.; SOUZA, M. V. N. et al. Tuberculose: uma abordagem geral dos principais aspectos. **Revista Brasileira de Farmácia**. v. 93, n. 1, p. 3-9, 2012.
- PELLISSARI, D. M.; BARTHOLOMAY, P.; JACOBS, M. G. et al. Oferta de serviços pela atenção básica e detecção da incidência de tuberculose no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 52, p. 53-53, 2018.
- RABAHI, M. F.; SILVA JÚNIOR, J. L. R.; FERREIRA, A. C. G. et al. Tratamento da tuberculose. **J. Bras. Pneumol**, v. 43, n. 6, p. 472-86, 2017.
- RALPH, A. P.; LUCAS, R. M.; NORVAL, M. Vitamin D and solar ultraviolet radiation in the risk and treatment of tuberculosis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, p. 77-88, 2013.
- REEME, A. E.; MILLER, H. E.; ROBINSON, R. T. IL12B expression is sustained by a heterogenous population of myeloid lineages during tuberculosis. **Tuberculosis**, v. 93, n. 3, p. 343-356, 2013.
- SANTOS, H. L. B. S.; ROSÁRIO FILHO, N. A. Relação entre vitamina D e doenças alérgicas. **Rev. bras. alerg. imunopatol.**, v. 35, n. 1, p. 120-125, 2012.
- URDAHL, K. B. Understanding and overcoming the barriers to T cell mediated immunity against tuberculosis. **Semin. Immunol**, v. 26, n. 6, p. 578-587, 2014.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global tuberculosis report 2015**. Geneva: WHO Report, 2015.
- ZHANG, Y.; ZHU, H.; YANG, X. et al. Serum vitamin D level and vitamin D receptor genotypes may be associated with tuberculosis clinical characteristics: A case-control study. **Medicine**, v. 97, n. 30, p. 320-330, 2018.