

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

Tássia Kirchmann Lazzari

**RELAÇÃO ENTRE LEPTINA E PRODUTOS FINAIS DE GLICAÇÃO  
AVANÇADA (AGE) E RECEPTOR PARA AGE (RAGE)  
EM PACIENTES COM TUBERCULOSE ATIVA**

Porto Alegre

2021

**Tássia Kirchmann Lazzari**

**RELAÇÃO ENTRE LEPTINA E PRODUTOS FINAIS DE GLICAÇÃO  
AVANÇADA (AGE) E RECEPTOR PARA AGE (RAGE)  
EM PACIENTES COM TUBERCULOSE ATIVA**

Tese apresentada como requisito parcial para  
obtenção do título de Doutorado ao Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Denise Rossato Silva

Porto Alegre, 2021

## Ficha Catalográfica Biblioteca FAMED/HCPA

## CIP - Catalogação na Publicação

Lazzari, Tássia Kirchmann  
RELAÇÃO ENTRE LEPTINA E PRODUTOS FINAIS DE GLICAÇÃO  
AVANÇADA (AGE) E RECEPTOR PARA AGE (RAGE) EM  
PACIENTES COM TUBERCULOSE ATIVA / Tássia Kirchmann  
Lazzari. -- 2021.  
126 f.  
Orientadora: Denise Rossato Silva.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre,  
BR-RS, 2021.

1. tuberculosis. 2. receptor for advanced glycation  
end products. 3. advanced glycation end products. 4.  
leptin. 5. nutrition. I. Rossato Silva, Denise,  
orient. II. Título.

### ***DEDICATÓRIA***

Dedico essa Tese a Deus, meu Pai amado, a Maria Angélica Kirchmann e Olinda de Souza Kirchmann, mãe e avó companheiras e amigas, os quais sonham os meus sonhos e me incentivam.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, porque Ele colocou esse sonho em meu coração, sem Ele nada disso seria possível, sou grata por todas as bênçãos recebidas, por toda oração respondida, por toda oportunidade de falar do Seu eterno e transformador Amor e por essa oportunidade que é para a glória Dele.

Agradeço de forma muito especial a minha avó Olinda de Souza Kirchmann (in memória) e minha mãe Maria Angélica Kirchmann por toda oração, todo carinho, incentivo, torcida e compreensão, por sonharem meus sonhos e por me ajudarem e acompanharem em todos os momentos da minha vida. Amo vocês além dessa vida.

Agradeço ao PPG em Ciências Pneumológicas, pela confiança e pelos muitos momentos de aprendizado.

Agradeço também de forma especial à minha orientadora Prof<sup>a</sup> Denise Rossato Silva que acreditou em mim desde o início, possibilitando que esse momento tão sonhado chegasse. Obrigada por todo apoio, incentivo, ajuda e confiança. Certamente cresci como pessoa e profissional. Obrigada pelos momentos de aprendizado e por acompanhar de perto desde o início, até a conclusão deste trabalho. O meu mais sincero obrigado.

“Se cheguei até aqui foi porque me apoiei no ombro dos gigantes.”

Isaac Newton

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVEAÇÕES</b> .....	09
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	12
<b>LISTA DE QUADROS</b> .....	13
<b>RESUMO</b> .....	14
<b>ABSTRACT</b> .....	16
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	17
<b>1. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	18
1.1 TUBERCULOSE .....	18
<b>1.1.1 Definição</b> .....	18
<b>1.1.2 Epidemiologia</b> .....	18
1.1.2.1 Epidemiologia no Mundo .....	18
1.1.2.2 Epidemiologia no Brasil .....	24
1.1.2.3 Epidemiologia no Rio Grande do Sul e Porto Alegre .....	33
1.1.2.4 Epidemia de SIDA e a tuberculose .....	36
<b>1.1.3 Patologia</b> .....	40
<b>1.1.4 Diagnóstico de tuberculose</b> .....	46
1.1.4.1 Sinais e sintomas .....	46
1.1.4.2 Diagnóstico microbiológico .....	47
1.1.4.3 Diagnóstico radiológico .....	50
<b>1.1.5 Tratamento</b> .....	53
1.1.5.1 Esquemas de tratamento da tuberculose .....	53
1.1.5.2 Desfechos do tratamento da tuberculose .....	57

1.1.5.3 Mortalidade por tuberculose e fatores preditores de óbito .....	61
<b>1.1.6 Estado nutricional e a tuberculose .....</b>	<b>63</b>
<b>1.1.7 Produtos finais de glicação avançada (AGEs) .....</b>	<b>64</b>
1.1.7.1 Receptores dos produtos finais de glicação avançada .....	70
1.1.7.2 Papel dos AGEs e RAGEs em doenças pulmonares .....	72
1.1.7.3 Papel dos AGEs e seus receptores na tuberculose.....	75
<b>1.1.8 Leptina e a tuberculose .....</b>	<b>78</b>
<b>2 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>81</b>
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>82</b>
3.1 OBJETIVO GERAL .....	82
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	82
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>83</b>
<b>4 ARTIGO</b> <i>Relation between leptin and advanced glycation end products (AGE) and receptor for AGE (RAGE) in patients with active tuberculosis.....</i>	<b>111</b>
<b>5 CONCLUSÃO .....</b>	<b>125</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>126</b>

## LISTA DE ABREVEAÇÕES

**AGEs** Produtos finais de glicação avançada

**APS** Atenção primária de saúde

**BAAR** Bacilo Álcool Acido Resistente

**BRICS** Brasil Rússia Índia China e África do Sul

**cRAGE** Isoforma solúvel do RAGE gerado por clivagem proteolítica

**CML** Carboximetil-lisina

**CO<sub>2</sub>** Gás carbônico

**CV** Capacidade vital

**DNA** Ácido Desoxirribonucleico

**DPOC** Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

**E** Etambutol

**early MRPs** *early Maillard reaction products*

**esRAGE** Isoforma solúvel do RAGE gerado por processamento do DNA

**H** Isoniazida

**HCPA** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**HIV** *Human immunodeficiency virus* - Vírus da Imunodeficiência Humana

**HMGB1** *High mobility group box 1*

**IFN- $\gamma$**  Interferon gama

**IL-1** Interleucina 1

**IL-6** Interleucina 6

**IMC** Índice de Massa Corporal

**MDR/RR** Multidrogarresistente / Resistente a rifampicina

**MG** Metilglioxal

**MS** Ministério da Saúde

**Mtb** *Mycobacterium tuberculosis* – Micobactéria tuberculose

**NADPH** Forma reduzida do NADP – fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida

**NF-κB** Fator nuclear kappa B

**OMS** Organização Mundial da Saúde

**ONU** Organização das Nações Unidas

**PCR** Proteína C Reativa

**PNCT** Programa Nacional de Controle da Tuberculose

**PPL** População privada de liberdade

**R** Rifampicina

**RAGE** Receptor para produtos finais de glicação avançada

**RS** Rio Grande do Sul

**SIDA** Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

**SINAN** Sistema de Informação de Agravos de Notificação

**SNC** Sistema Nervoso Central

**SUS** Sistema Único de Saúde

**TARV** Terapia Antirretroviral

**TB** Tuberculose

**TBDR** Tuberculose drogarresistente

**TB-MDR** Tuberculose Multi-droga-resistente

**TBMR** Tuberculose Multirresistente

**TBRR** Tuberculose resistente a rifampicina

**TBXDR** *TB extremely drug resistant* - Tuberculose extensivamente resistente

**TDO** Tratamento Diretamente Observado

**TNF- $\alpha$**  Fator de necrose tumoral

**TRM-TB** Teste rápido molecular para tuberculose

**UF** Unidade federativa

**UNAIDS** Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS

**VEF1** Volume expirado no primeiro segundo

**Xpert Mtb/RIF** Teste rápido molecular para *Mycobacterium tuberculosis* /

Resistente a rifampicina

**Z** Pirazinamida

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** Coeficiente de incidência de tuberculose no Brasil: valores observados de 2001 a 2014 e preditos para o período 2015 a 2035 ..... 25

**Figura 2.** Coeficiente de mortalidade por tuberculose (por 100 mil hab.). Brasil, 2009 a 2018 ..... 24

**Figura 3.** Situação de encerramento do tratamento dos casos novos de tuberculose sensível a e de tuberculose multidroga resistente e resistente à rifampicina. Brasil, 2017b e 2018 ..... 28

**Figura 4.** Percentual de cura e abandono de casos novos de tuberculose pulmonares com confirmação laboratorial. Brasil, 2001 a 2014 ..... 29

**Figura 5.** Proporção de testagem para o HIV e de coinfeção TB-HIV entre os casos novos de tuberculose. Unidade Federada, 2019 ..... 31

**Figura 6.** Percentual de casos novos de tuberculose com coinfeção com o HIV antes e depois da qualificação da base de dados, 2009 a 2017, Brasil ..... 37

**LISTA DE QUADROS**

**Quadro 1.** Classificação racional dos fármacos antiTB ..... 56

**Quadro 2.** Medicamentos recomendados para o tratamento da TB RR, TB  
MDR e TBXDR ..... 57

## RESUMO

**Introdução:** A patogênese da síndrome consumptiva da tuberculose (TB) é amplamente desconhecida. As concentrações de leptina podem ser altas devido à resposta inflamatória do hospedeiro, contribuindo para a perda de peso em pacientes com TB. O receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE) também está associado à perda de peso em pacientes com TB e está relacionado ao aumento da mortalidade. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre leptina e AGE / RAGE. **Métodos:** Estudo caso-controle. Leptina, AGE (carboximetil lisina, CML) e RAGE solúvel (sRAGE) foram medidos a partir de amostras de sangue por Elisa. **Resultados:** Incluímos no estudo 34 pacientes com tuberculose (TB) e 34 controles. Encontramos uma correlação inversa entre os níveis de leptina sérica e sRAGE, apenas nos casos ( $r = -0,609$ ,  $p < 0,0001$ ). Os níveis de sRAGE foram menores em pacientes com TB que morreram em comparação com os pacientes que sobreviveram ( $21,90 \pm 4,24$  pg / mL vs  $66,14 \pm 29,49$  pg / mL;  $p = 0,045$ ). Os níveis de leptina foram maiores em pacientes com TB que morreram em comparação com pacientes que sobreviveram ( $14,11$  [7,48-14,11] ng / mL vs  $3,08$  [0,54-6,34] ng / mL;  $p = 0,028$ ). **Conclusões:** Identificamos níveis mais baixos de sRAGE e níveis mais altos de leptina em pacientes com TB que morreram em comparação com os pacientes que sobreviveram. Além disso, foi demonstrada uma correlação inversa e significativa entre os níveis de leptina sérica e sRAGE. Estudos futuros, com amostra maior e em diferentes cenários, incluindo não apenas pacientes hospitalizados são necessários para confirmar esses achados.

Palavras-chave: tuberculose; leptina; produtos finais de glicação avançada; receptor para produtos finais de glicação avançada; RAGE; nutrition.

## ABSTRACT

**Introduction:** The pathogenesis of consumptive syndrome of tuberculosis (TB) is largely unknown. Leptin concentrations may be high because of the host's inflammatory response, contributing to weight loss in TB patients. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is also associated with weight loss in TB patients and is related to enhanced mortality. The objective of this study was to evaluate the association between leptin and AGE/RAGE. **Methods:** Case-control study. Leptin, AGE (carboxymethyl lysine, CML) and soluble RAGE (sRAGE) were measured from blood samples by Elisa. **Results:** We included in the study 34 tuberculosis (TB) patients and 34 controls. We found an inverse correlation between serum leptin levels and sRAGE, only in cases ( $r = -0.609$ ,  $p < 0.0001$ ). sRAGE levels were lower in TB patients who died as compared with patients who survive ( $21.90 \pm 4.24$  pg/mL vs  $66.14 \pm 29.49$  pg/mL;  $p=0.045$ ). Leptin levels were higher in TB patients who died as compared with patients who survive ( $14.11 [7.48-14.11]$  ng/mL vs  $3.08 [0.54-6.34]$  ng/mL;  $p=0.028$ ). **Conclusions:** We identified lower sRAGE levels and higher leptin levels in TB patients who died as compared with patients who survive. In addition, an inverse and significant correlation between serum leptin and sRAGE levels was demonstrated. Future studies, with a larger sample size and in different settings, including not only hospitalized patients, are needed to confirm these findings.

**Keywords:** tuberculosis; leptin; advanced glycation end products; receptor for advanced glycation end products; RAGE; nutrition.

## INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa com alta taxa de morbimortalidade mundial. A natureza consumptiva da TB está relacionada à anorexia e alterações metabólicas, cuja patogênese é amplamente desconhecida. As citocinas inflamatórias são inicialmente sugeridas como agentes causais, mas não há evidências suficientes (1).

Nas últimas décadas, a leptina surgiu como candidata a mediar alterações metabólicas relacionadas à síndrome consumptiva da TB. Pode estar envolvido na interação entre a resposta imune e o estado nutricional na TB. Baixas concentrações de leptina devido à redução da gordura corporal podem estar associadas à diminuição da imunidade e pior resultado da doença. Além disso, as concentrações de leptina podem ser altas por causa da resposta inflamatória do hospedeiro, suprimindo o apetite e contribuindo para a perda de peso em pacientes com TB (2–6).

O receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE) também está associado à perda de peso em pacientes com TB (7). Os AGEs são um grupo diverso de produtos irreversíveis resultantes da glicação entre açúcares redutores e grupos amino em proteínas, lipídios e ácidos nucleicos (8,9). O RAGE é expresso nos pulmões normais, em níveis baixos, e torna-se regulado positivamente durante a inflamação e infecção (10–13). Um estudo demonstrou que o RAGE é maior em pacientes com TB do que em controles e está relacionado ao aumento da mortalidade (7).

O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre leptina e AGE / RAGE em pacientes com TB e controles.

## **1 REVISÃO DA LITERATURA**

### **1.1 TUBERCULOSE**

#### **1.1.1 Definição**

Tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa, transmissível de pessoa para pessoa através de partículas provenientes das vias aéreas, contaminadas pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), causador da doença, apresentando em humanos uma série de manifestações clínicas. (14)

#### **1.1.2 Epidemiologia**

##### **1.1.2.1 Epidemiologia no Mundo**

A TB pode ser considerada uma doença antiga, uma vez que relatos dela são encontrados na Bíblia Sagrada, nos livros de Levíticos e Deuteronômio, os quais foram escritos por volta de 1445 a.C e no século XV a.C, respectivamente. (14)

Apesar de a TB ser uma doença de fácil diagnóstico, tratamento acessível e curável, ainda é um problema de elevada magnitude e importância mundial. (15) O aumento da pobreza, a má distribuição de renda, a urbanização acelerada, o advento do Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (HIV/SIDA) e o aparecimento

de focos de TB resistente aos medicamentos intensificam a disseminação da doença. (16;17)

Os avanços tecnológicos não impedem que a perspectiva de se obter o total controle e erradicação da TB permaneça sendo algo para o futuro, tendo em vista todos os esforços de vários setores governamentais para isso, com implantação de programas, diretrizes e planos de combate à doença. (15).

A TB hoje se mantém como um desafio em escala mundial. Estima-se que  $\frac{1}{4}$  da população mundial esteja infectada com o bacilo Koch, o qual causa a doença.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2018, cerca de 10,4 milhões de pessoas adoeceram em decorrência da TB. (18)

Em setembro de 2018 a Organização das Nações Unidas (ONU), realizou uma reunião de alto nível abordando a TB, trazendo para um patamar mais elevado a discussão sobre a situação da epidemia de TB e como acabar com ela. Como resultado foram reafirmadas estratégias para o fim da TB já existentes e adicionadas outras medidas para a contenção da doença. (15)

A estratégia para o fim da TB definiu metas a fim de reduzir casos e mortes por TB em 90% e redução da taxa de incidência (novos casos a cada 100 mil habitantes por ano) da TB em 80% até 2030. Além de propor o fim da epidemia da TB até o final do mesmo ano. (18) Para o ano de 2020 o intuito é uma redução de 35% no número de óbitos por TB e restringir a 20% a taxa de incidência da doença. (18)

Novos quatro alvos globais compõem a estratégia para o fim da TB (18):

1. Tratar 40 milhões de pessoas com TB em 5 anos (2018-2022);

2. Prevenir a contaminação por TB de mais ou menos 30 milhões de pessoas realizando o tratamento de indivíduos com a infecção latente por TB entre os anos de 2018-2022;

3. Impulsionar pelo menos US\$ 13 bilhões de dólares anualmente para acesso ao diagnóstico, tratamento e cuidado com a TB até 2022 e

4. Incentivar o uso de pelo menos US\$ 2 bilhões de dólares por ano para pesquisas sobre a TB.

Em 2018, houve uma estimativa de 1,2 milhões de mortes por TB entre pessoas HIV negativas evidenciando uma diminuição de 27% dos casos em comparação com o ano 2000 que registrou 1,7 milhões de óbitos. (16) E cerca de 251 mil mortes a mais entre pessoas com HIV positivo, levando a uma redução de 60% de casos se comparado com o ano 2000. (16)

Embora a TB afete pessoas de ambos os sexos e em todas as faixas etárias, a maior taxa de infecção ocorre entre homens com idade > 15 anos, representando 57% de todos os casos de TB, em 2018. Já as mulheres representaram 32% e as crianças 11% (<15 anos). Dentre todos os casos de TB, 8,6% foram em pessoas com diagnóstico de HIV positivo. (16)

A maioria dos casos de TB, em 2018 ocorreram no Sudeste Asiático (44%), África (24%), Pacífico do Ocidente (18%), Mediterrâneo (8%), Américas (3%) e Europa (3%). (18) Oito países correspondem por 2/3 do total de casos: Índia (27%), China (9%), Indonésia (8%), Filipinas (6%), Paquistão (6%), Nigéria (4%), Bangladesh (4%) e África do Sul (3%). Estes e outros 22 países estão na lista da OMS, totalizando 30 países com altas taxas de TB sendo responsáveis por 87% dos casos mundiais (16;18;19).

A TB resistente aos medicamentos segue sendo uma ameaça de saúde pública, com meio milhão de novos casos resistente a rifampicina (dos quais 78% apresentam TB multidroga resistente), em 2018. Mundialmente, 3,4% dos novos casos de TB e 18% dos casos já em tratamento tinham TB multidroga resistente ou TB resistente a rifampicina com a maioria dos casos nos países da ex União Soviética. (16;18;19)

Atualmente, o mundo como um todo não está a caminho de alcançar os objetivos propostos para contenção da TB. Globalmente, a taxa de declínio da incidência da TB ficou em 1,6% no período de 2000-2018 e 2% entre 2017 e 2018. A redução entre os anos de 2015 e 2018 foi de apenas 6,3%, notavelmente abaixo do proposto na Estratégia pelo Fim da TB de 20% entre os anos de 2015 e 2020. Por outro lado, a Europa está no caminho a fim de atingir os objetivos para 2020 com relação à diminuição de casos e mortes. Entre 2015 e 2018 a incidência caiu em 15% e o número de mortes por TB reduziu em 24%. A incidência e as mortes estão em declínio na África com redução de 12% na incidência e 16% do número de óbitos entre os anos de 2015 e 2018. Sete países com altas taxas de TB estão com grandes possibilidades de atingir os objetivos planejados para 2020: Quênia, Lesoto, Mianmar, Federação Russa, África do Sul, Zimbábue, República Unida da Tanzânia. (19)

Alcançar a meta da ONU de tratar 40 milhões de pessoas com TB entre 2018 e 2022 exige tratar cerca de 7 milhões de pessoas em 2018 e em torno de 8 milhões de pessoas nos anos seguintes. Já a proposta da OMS em 2018 quanto as notificações de novos casos foi alcançada. (19)

Mundialmente, 7 milhões de novos casos de TB foram notificados em 2018, contabilizando um aumento de 6,4 milhões em 2017 e um grande aumento de 5,7 – 5,8 milhões de notificações de TB anualmente entre os anos de 2009 – 2012, esse aumento deve-se pelos dados da Índia e Indonésia, os quais se classificaram em 1º e 3º lugar respectivamente, em termos de incidência por ano. (18-19)

Na Índia, as notificações de novos casos tiveram um aumento de mais de 60% entre os anos de 2013 a 2018. A Indonésia por sua vez teve um aumento de mais de 70% nas notificações entre os anos de 2015 a 2018. Embora exista esse aumento nas notificações de TB, até agora permanece uma grande lacuna entre o número de novos casos (7 milhões) e a incidência de 10 milhões de casos em 2018. Esta lacuna decorre da combinação de casos confirmados de TB subnotificados e subdiagnosticados, ou seja, quando a pessoa não tem acesso aos cuidados de saúde e quando tem acesso não obtém o diagnóstico correto. Cerca de 80% dessa lacuna corresponde a 10 países, dos quais a Índia (25%), Nigéria (12%), Indonésia (10%), Filipinas (8%) equivalem a mais da metade desse total, tornando-se necessário medidas mais efetivas para melhorar do processo de notificações de casos confirmados de TB e garantia de acesso ao diagnóstico e tratamento, assim como aumentar a porcentagem de exames bacteriológicos recomendados, como o teste rápido molecular, para a confirmação de novos casos de TB, os quais são mais sensíveis do que a baciloscopia. (19)

No ano de 2018, 55% dos casos de TB pulmonar foram diagnosticados com o uso de exames bacteriológicos, mostrando uma leve diminuição em comparação a 2017 (56%). Em países desenvolvidos, cerca de 80% da TB

pulmonar foi confirmada devido ao amplo acesso à testes de diagnóstico para TB. No mesmo ano o percentual de pacientes com TB que obtiveram resultado de HIV positivo foi de 64% em comparação com o ano de 2017, que registrou 60% dos casos de coinfeção TB-HIV, sendo a região africana detentora do maior índice de TB associada ao HIV (87%), totalizando 477.461 casos de TB-HIV, dos quais 86% já estavam utilizando terapia antirretroviral. Os dados mais recentes no quesito desfecho do tratamento mostra uma taxa de 85% de sucesso em 2017, um aumento de 81% em comparação com 2016. (19)

Quanto ao tratamento de pacientes multidroga resistente e resistente à rifampicina (MDR/RR-TB), houve um progresso entre 2017 e 2018. Em 2017, somente 41% das pessoas com teste bacteriológico positivo para TB foram testados para resistência à rifampicina, contudo, em 2018 efetuou-se 51% de testes. (19-20)

Dados globais de 2018 indicaram um total de 186.772 casos de MDR/RR-TB detectados e notificados e 156.071 em tratamento, mostrando indícios de um melhor acompanhamento, tendo em vista que em 2017 foram 160.684 casos de MDR/RR-TB e 139.114 em tratamento. (20)

Independentemente da melhoria, o número de pessoas que realizaram o tratamento em 2018 corresponde a apenas 1 a cada 3 dos cerca de 500 milhões de pessoas que desenvolveram MDR/RR-TB. Cerca de 10 países correspondem por 75% dessas deficiências entre diagnóstico e tratamento de pacientes com MDR/RR-TB, sendo que a China e a Índia equivalem a 43% desse total. (20)

Como ponto positivo, mas não tão satisfatório, a taxa global de sucesso no tratamento de pacientes com MDR/RR-TB chega à 56%, onde Bangladesh,

Etiópia, Cazaquistão e Mianmar detêm mais de 70% de sucesso no tratamento desses pacientes. (20)

#### 1.1.2.2 Epidemiologia no Brasil

Até o final de 2015, a OMS priorizou 22 países com maior taxa de TB no mundo, dentre eles o Brasil. Entre os anos de 2016 a 2020 estabeleceu-se uma nova classificação, de acordo com as características epidemiológicas, podendo um único país fazer parte de mais de uma lista, como é o caso do Brasil, o qual ocupa a 20ª posição quanto a taxa de novos casos de TB e a 19ª no que diz respeito a coinfeção TB-HIV. (21)

O Brasil ainda se destaca pela sua participação no Bloco formado pelo Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul (BRICS), os quais juntamente somam por volta de 50% de todos os casos de TB no mundo e movimentam mais de 90% dos recursos financeiros para ações de controle da TB por intermédio de financiamentos. (18)

Segundo a OMS, em 2015, no Brasil, 69 mil pessoas adoeceram em decorrência da TB, sendo que desse total 6,8 mil eram pessoas vivendo com HIV que acabaram desenvolvendo a doença. Os óbitos por TB entre pessoas de ambos os sexos e crianças contabilizou um total de 4,5 mil e nesse mesmo ano 1077 mil pessoas foram diagnosticadas com TB MDR. (18;21)

O país conseguiu reduzir o coeficiente de incidência da TB de 42,7/100mil habitantes em 2001 para 34,2 casos/100mil habitantes em 2014.

Entretanto, essa taxa teve um aumento em 2018, alcançando a marca de 45 casos/100mil habitantes. (18;21)

Porém, em 2019, foram diagnosticados 73.864 novos casos, correspondendo a um coeficiente de incidência de 35 casos/100mil habitantes. A projeção é que o coeficiente de incidência de novos casos de TB seja de 20,7 casos/100mil habitantes até 2035 (Figura 1) conforme determinação do *End TB*. (18)



Fonte: (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2016).

<sup>a</sup> Modelo de Poisson caso o cenário atual das variáveis ano, coeficiente de incidência de aids, ESF e TDO não sofra alteração dos valores observados em 2014.

<sup>b</sup> Modelo de Poisson ajustado por ano com a melhoria progressiva até 2035 das variáveis: coeficiente incidência de aids para 10/100 mil habitantes, ESF para 90% e TDO para 90%.

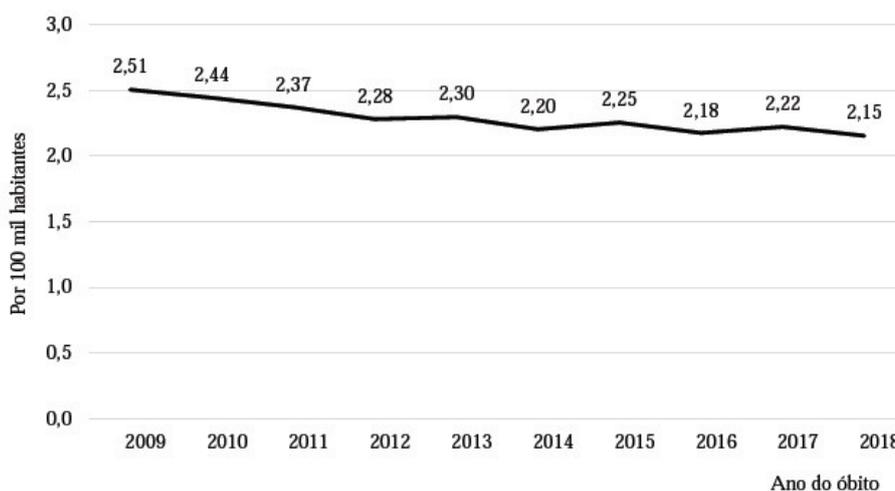
**Figura 1. Coeficiente de incidência de tuberculose no Brasil: valores observados de 2001 a 2014 e preditos para o período 2015 a 2035. (18)**

De acordo com o Boletim Epidemiológico de 2016 (22), o coeficiente de mortalidade por TB passou de 3,1 no ano de 2001 para 2,1 mortes/100mil

habitantes em 2014. A estimativa é que até o ano de 2035, caso a taxa de abandono de tratamento permaneça estável, o coeficiente de mortalidade por TB seja de 1,2/100mil habitantes podendo chegar a 0,9 casos/100 mil habitantes se o percentual de abandono de tratamento seguir com uma melhora progressiva (5% de abandono) até 2035, segundo as metas do Plano Nacional pelo fim da TB. (18)

Foram registrados 4.490 óbitos em decorrência da TB em 2018, apresentando um coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos/100mil habitantes. (18)

No Brasil, desde 2010, o número de óbitos por TB variou de 4.400 a 4.600, (Figura 2) e o coeficiente de mortalidade de 2,2 a 2,3 óbitos/100mil habitantes. (21)



Fonte: Sistema de Informação sobre Mortalidade/Ministério da Saúde; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

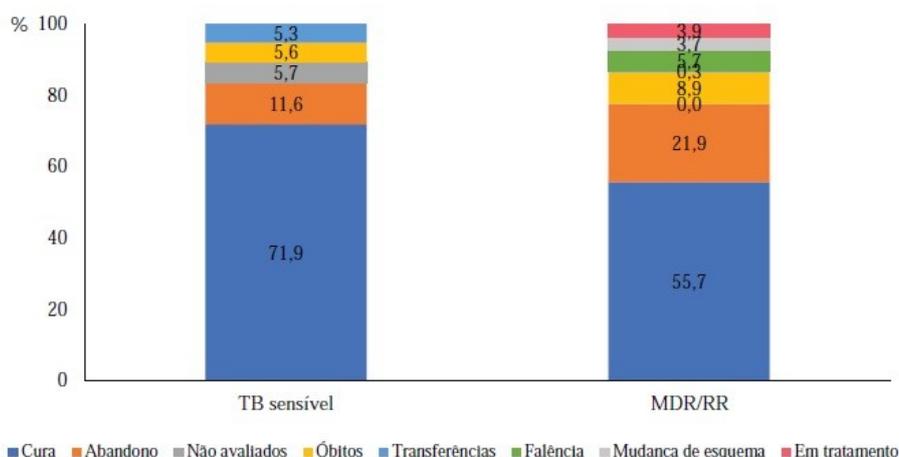
**Figura 2. Coeficiente de mortalidade por tuberculose (por 100 mil hab.). Brasil, 2009 a 2018. (21)**

No ano de 2016 registrou-se 487 casos de TB pós óbito, sendo aproximadamente metade desses casos notificados apenas por duas Unidades Federativas (UF), Pernambuco (126 casos) e São Paulo (140 casos). (21)

Dentre as UF do Brasil, nove obtiveram coeficiente de mortalidade por TB superior ao coeficiente nacional (2,2 óbitos/100mil habitantes): Amazônia, Rio de Janeiro, Pernambuco, Rio Grande do Sul, Pará, Maranhão, Rio Grande do Norte, Ceará e Acre, e suas capitais apresentaram os maiores coeficientes de mortalidade em relação às demais capitais do país. (21) Comparando-se a taxa de mortalidade na última década vemos um declínio de 8% nesse índice, de 4881 mortes em 2008 contra 4490 em 2018. A meta conforme o Plano Nacional pelo fim da TB (18) é reduzir o coeficiente de mortalidade para menos de 1 óbito/100mil habitantes até o ano de 2035.

Quanto aos casos de retratamento de TB pulmonar confirmados via exames laboratoriais, o percentual de cura no Brasil foi de 51,9%, percentual baixíssimo se comparado os percentuais entre os novos casos e o recomendado pela OMS para esse índice que é de 90%. (21)

No que se refere aos casos de TB multidrogaresistente e de resistência à rifampicina (MDR/RR), a proporção de cura e tratamento completo alcançou uma margem de 55,7%, em 2017 (Figura 3).(21)



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação/Secretarias Estaduais de Saúde/Ministério da Saúde; Sistema de Informação de tratamentos especiais da tuberculose/Ministério da Saúde.

**Figura 3. Situação de encerramento do tratamento dos casos novos de tuberculose sensível a e de tuberculose multidrogarresistente e resistente à rifampicina. Brasil, 2017b e 2018. (21)**

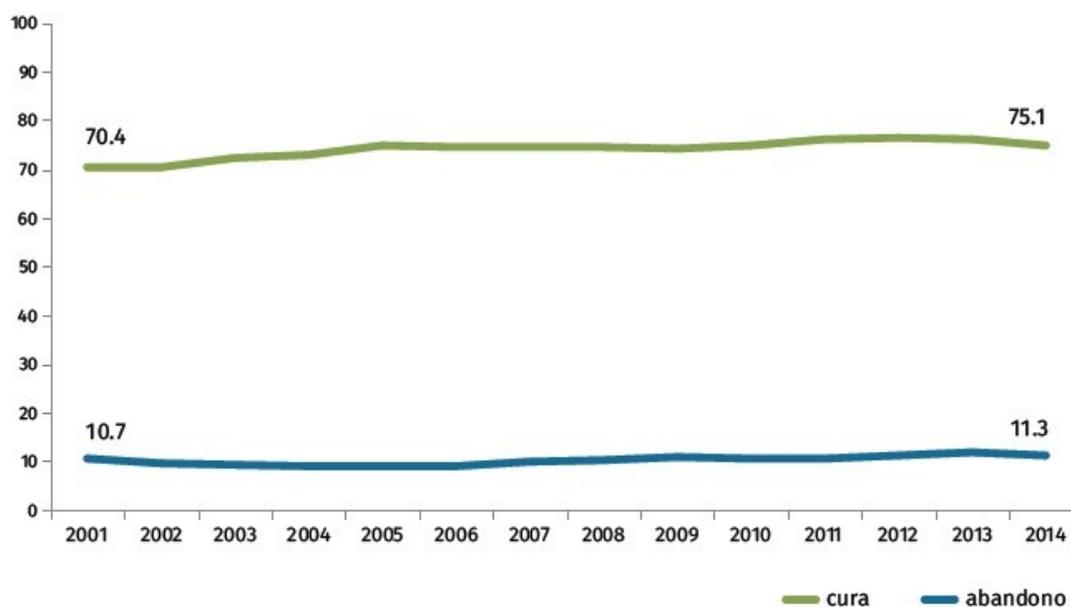
Entre os novos casos de TB pulmonar, em 2018, a taxa de abandono de tratamento foi de 11,6%, sendo os maiores percentuais registrados em Porto Alegre (25,3%), Porto Velho (24,6%), Florianópolis (23,4%) e Goiânia (21,3%). No mesmo ano 475 novos casos de TB pulmonar abandonaram o tratamento antes de 30 dias completos, com aproximadamente 48,4% desses casos registrados na Região Sudeste. (21)

Apesar da queda dos coeficientes de incidência de novos casos e mortalidade, o País possui uma alta variabilidade entre os estados quanto as informações. (18)

Conforme dados mais recentes do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), em 2017 os estados da Amazônia e Rio de Janeiro apresentaram maiores riscos para TB (67,2 casos/100mil habitantes) e o Distrito Federal o menor risco (10,5 casos/100mil habitantes). Além disso,

outros 40 estados apresentaram o coeficiente de incidência maior que 31 casos/100mil habitantes. Quanto ao coeficiente de mortalidade, sobressai-se o Rio de Janeiro e Pernambuco com os maiores valores 5,0 e 4,5 óbitos por TB a cada 100mil habitantes, respectivamente. Já Tocantins e Distrito Federal evidenciaram os menores valores (0,5 óbitos/100mil habitantes). (18)

A cura dos pacientes diagnosticados com TB é um dos principais objetivos para reduzir os índices de mortalidade pela doença. Em 2018, (Figura 4) um total de 71,9% dos casos de TB pulmonar no país obteve a cura, exceto o estado do Pará e Rio de Janeiro, os quais obtiveram um percentual de cura abaixo da média nacional, já as demais UFs obtiveram um percentual de cura acima da média nacional e 11,3% abandonaram o tratamento no país.



Fonte: SES/MS/Sinan.

\*Dados até fevereiro de 2017, sujeitos à revisão. São retirados da análise os encerramentos por: mudança de diagnóstico, tuberculose drogarresistente (TBDR), mudança de esquema e falência. No ano de 2014, 7,9% dos casos novos apresentam situação de encerramento transferência ou ignorada.

**Figura 4. Percentual de cura e abandono de casos novos de tuberculose pulmonares com confirmação laboratorial. Brasil, 2001 a 2014. (18)**

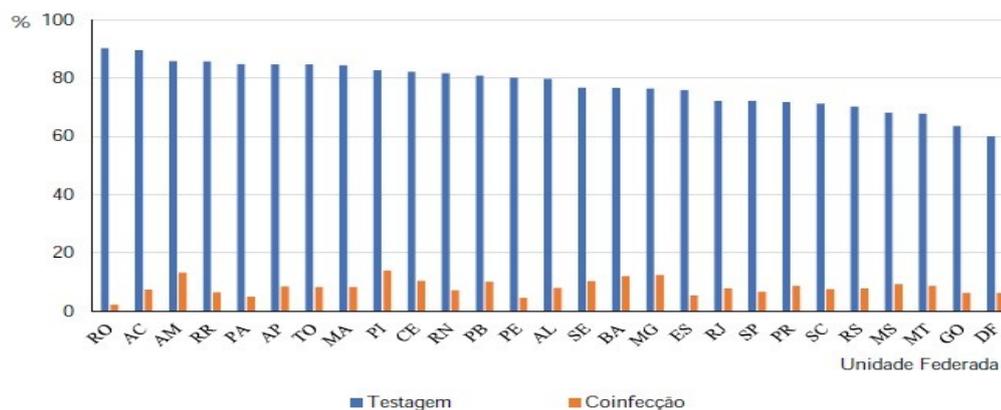
Embora esses percentuais apresentem uma melhora, o país ainda possui um desfecho aquém dos valores definidos pela OMS, o qual determina para controle da doença uma meta de cura de 85% e uma taxa de abandono de tratamento menor que 5%. (18;21)

A proporção de novos casos de TB testado para o HIV teve um crescimento ascendente, entre 2010 e 2018. (21)

No Brasil, no ano de 2017, dos 74,8mil novos casos de TB registrados, 11,4% apresentaram testagem positiva para HIV, representando cerca de 8,5mil pessoas com TB-HIV, podendo ser considerado o menor percentual registrado desde 2014, ano que 12,4% (8,8mil) dos registros de TB também viviam com HIV. (23)

Segundo dados preliminares do Ministério da Saúde (MS), evidenciou-se que 76% dos novos casos de Tb sabiam que eram portadores do vírus do HIV, contudo, testaram positivo para o HIV 8,4% dos novos casos de TB. (23)

A região Sul do país possui os maiores percentuais de testagem para o HIV, contribuindo com o perfil epidemiológico do HIV no país, o qual mostrou as maiores proporções de coinfeção TB-HIV, seguido do estado do Amazonas e Distrito Federal. Dentre todos os casos de coinfeção TB-HIV, em 2019, (figura 5) apenas 47,5% registraram terapia antirretroviral (TARV) durante o tratamento da TB. (23)



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação/Secretarias Estaduais de Saúde/Ministério da Saúde.

**Figura 5. Proporção de testagem para o HIV e de coinfeção TB-HIV entre os casos novos de tuberculose. Unidade Federada, 2019. (21)**

O país vem conseguindo diminuir os casos de coinfeção TB-HIV devido a ampliação do diagnóstico e tratamento disponíveis pelo Sistema Único de Saúde (SUS), de forma gratuita para ambas as doenças. Em 2009 registrou-se 3.162 casos de tratamento com antirretrovirais durante o tratamento da TB, já em 2017 esse número passou para 5.155 pacientes, totalizando um aumento de 63%. O MS, ao longo dos anos também ampliou o número de testes rápidos de HIV distribuídos aos estados, gerando um aumento de 116% comparando-se o ano de 2014 com 6,4 milhões de testes distribuídos em relação à 2019 com 13,8 milhões de testes. (23)

Entre os anos 2000 e 2018, o montante de 58 milhões de vidas foram salvas em decorrência do diagnóstico e tratamento eficazes para a TB. De 2010 à 2018 ocorreu a ampliação na proporção de novos casos de TB pulmonar confirmado por critérios laboratoriais, significando pelo menos um resultado positivo nos exames de baciloscopia de escarro, teste rápido molecular para TB (TRM-TB) ou cultura. Em 2018, 72,2% dos novos casos de

TB foram diagnosticados por exame laboratorial e 37,7% dos novos casos foram diagnosticados através do TRM-TB (21;23). Dentre os casos de TB pulmonar em retratamento (13.610), no mesmo ano, foram diagnosticados 70,5% de casos utilizando exames laboratoriais, sendo que 30,4% fizeram exames de cultura. Os pacientes que tiveram resultado da cultura positivo, 50,1% chegaram a realizar o teste de sensibilidade às drogas anti-TB. (21)

Quando se trata da população privada de liberdade (PPL), observou-se um aumento na proporção de novos casos de TB entre os anos de 2010 a 2019. (8) Foram notificados 8.154 novos casos de TB em 2019 entre PPL, superando os registros de casos de coinfeção TB-HIV. (21)

Na tentativa de descentralização da TB para a Atenção Primária à Saúde (APS), no período de 2001 a 2019 observou-se um aumento na proporção de casos diagnosticados e acompanhados por serviços de APS, dos quais 54% dos novos casos de TB foram notificados por uma unidade de saúde (APS) e 61,4% foram acompanhados em unidades de assistência primária, em 2019. (21)

A região Norte e Nordeste do país obtiveram os maiores percentuais de novos casos de TB notificados e acompanhados pelas APS. Os estados do Acre, Ceará lograram 70% das notificações de novos casos nas APS e o Pará mais de 80%. Entretanto, Santa Catarina, Rio Grande do Sul e Distrito Federal menos de 40% dos casos foram notificados e acompanhados em APS, levando a uma centralização de novos casos de TB para outros níveis de atenção à saúde. (21)

### 1.1.2.3 Epidemiologia no Rio Grande do Sul e Porto Alegre

Da mesma forma que no Mundo e no Brasil, a TB se mantém como um problema de saúde pública com fatores sociais enraizado na sua origem, e essas características devem ser levadas em consideração na tomada de decisão em saúde. (24)

O Rio Grande do Sul (RS) tem permanecido com uma média de 5000mil novos casos de TB, gerando uma taxa de incidência de aproximadamente 40 casos/100mil habitantes, contabilizando os 1500 casos de pacientes em retratamento para TB, o total de casos é cerca de 6500mil casos de por ano. (24)

O Plano Nacional de Controle da TB (PNCT), do MS, em 2009 redefiniu seus critérios para definir os municípios como prioritários a fim de intensificar as ações de controle da TB, como ser capital de uma unidade federativa e apresentar população igual ou maior que 100mil habitantes. (24)

No RS 15 municípios se enquadram nesses critérios: Alvorada, Canoas, Cachoeirinha, Santa Maria, Guaíba, Gravataí, Novo Hamburgo, Pelotas, Porto Alegre, Rio Grande, Santa Cruz do Sul, Sapucaia do Sul, São Leopoldo, Uruguaiana e Viamão, juntamente com Caxias do Sul e Esteio (municípios com incidência considerável de TB e prioritários para o HIV) e Charqueadas (município com incidência significativa de TB devido a presença de unidades prisionais). Todos esses municípios totalizam 70% da taxa de TB do Estado. (24)

Criado para aumentar a rede de tratamento e diagnóstico da TB, o Plano Estadual de Combate à TB tem como meta ampliar o percentual de cura de

novos casos de TB de 62,5% para 75%, já que por ano são registrados em média 5mil novos casos no Estado. Outro ponto relevante que se busca a melhoria é a redução do abandono de tratamento, atualmente, 15% dos pacientes que começam o tratamento não o levam até o final. (25)

Por terem sido responsáveis por 64% dos novos casos de TB no RS e 80% dos casos de abandono de tratamento, esses municípios são classificados como prioritários para as ações do Plano, Alvorada, Cachoeirinha, Canoas, Charqueadas, Caxias do Sul, Pelotas, Porto Alegre, Novo Hamburgo, Santa Cruz do Sul, Gravataí, Rio Grande, Santa Maria, Santana do Livramento, São Leopoldo, Uruguaiana, Sapucaia do Sul e Viamão. (25)

Houve em 201, 4.781 novos casos de TB, gerando um coeficiente de incidência de 42,36 novos casos/100mil habitantes. (26) Já em 2017, dos 4.911 novos casos, 2.822 (57,5%) correspondem às regiões do Vale dos Sinos, Vale do Caí, Região Metropolitana, Carbonífera, Costa Doce, Porto Alegre e Gravataí. (26) Somando-se os dados de Santa Maria, Alegrete, Uruguaiana, Osório, Passo Fundo, Pelotas, Rio Grande, Caxias do Sul e Santa Cruz do Sul, totalizando 3.921 novos casos de TB no RS. Ou seja, 85,4% dos novos casos de TB no Estado se concentram em 11 regiões. (26)

O percentual de coinfeção TB-HIV foi de 17,1% em 2017 e de 16,2% em 2018. A taxa média de coinfeção TB-HIV no Brasil, em 2018, foi de 8,7% e a testagem para HIV foi de 75,5% no mesmo ano. No RS, foi realizada a testagem de 86,8% dos pacientes, em 2017 e em 2018 até a presente data, 82,4%, configurando um índice acima da média nacional. (24)

Em Porto Alegre, a prevalência da coinfeção TB-HIV é superior a 30%, nessa conformidade a TB é a principal causa de morte dos pacientes nessas condições. (25)

Os percentuais de cura e abandono da TB no RS correspondem à 61,79% e 11%, respectivamente, em 2017. (24)

No RS, o coeficiente de mortalidade da TB foi de 2,2 óbitos/100mil habitantes em 2016 e 2,38 óbitos/100mil habitantes em 2017, comparando-se aos dados nacionais, o coeficiente de mortalidade da TB está acima da média do país de 2,2 óbitos/100mil habitantes. (24)

Em Porto Alegre, no ano de 2013, o coeficiente de incidência da TB foi de 106,9 casos/100mil habitantes, permanecendo estável quando comparado ao coeficiente de 2012, o qual foi de 104,9 casos/100mil habitantes. (27) No ano de 2018, Porto Alegre foi classificada como a 4ª capital com maior coeficiente da doença, 81,7 novos casos/100mil habitantes. (27)

Conforme o Manual de Recomendação para Controle da TB do MS (28), pessoas em situação de rua a incidência da TB em Porto Alegre é 56 vezes maior que na população em geral.

Dados da Secretaria Municipal de Porto Alegre demonstram que o percentual de cura da TB na capital vem decaindo no período de 2001 a 2018, encontrando-se muito abaixo do objetivo do PNCT, o qual é de 95%. A taxa de cura de novos casos de TB em 2001 correspondeu a 70% passando para 56% em 2018. (27) Á vista disso, a taxa de abandono de tratamento, o qual é uma das principais dificuldades de combate à doença mesmo sendo ofertado gratuitamente nas unidades de saúde, tende a crescer, pois atingiu uma taxa

de 24% em 2018, quando a meta do MS é que essa taxa não seja superior a 5%. (28)

A TB permanece preocupante porque 80% dos casos no mundo acontecem no Brasil e dos 72mil novos casos no país em 2017, só no RS foram notificados 5 mil, correspondendo a 40 casos/100mil habitantes. (25)

Em 2018, registrou-se 1,4mil novos casos de TB, alcançando a marca de 92 casos/100mil habitantes. (27)

#### 1.1.2.4 Epidemia de SIDA e a tuberculose

A SIDA é caracterizada por uma série de sinais e sintomas resultantes da queda da taxa de linfócitos CD4, células indispensáveis da defesa imunológica do organismo. (29) À medida que a doença progride, mais comprometido o sistema imunológico fica, dificultando a defesa do organismo contra infecções. (29)

No mundo, cerca de 44,5 milhões de pessoas vivem com HIV, segundo dados da UNAIDES (Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/SIDA), até o final de 2019. (30)

As pessoas infectadas pelo HIV possuem 37 vezes mais probabilidade de desenvolver TB do que as pessoas que não possuem o vírus (31)

A TB permanece sendo a principal causa de morte entre as pessoas que vivem com HIV, contribuindo por cerca de uma a cada três mortes relacionadas à SIDA. (32)

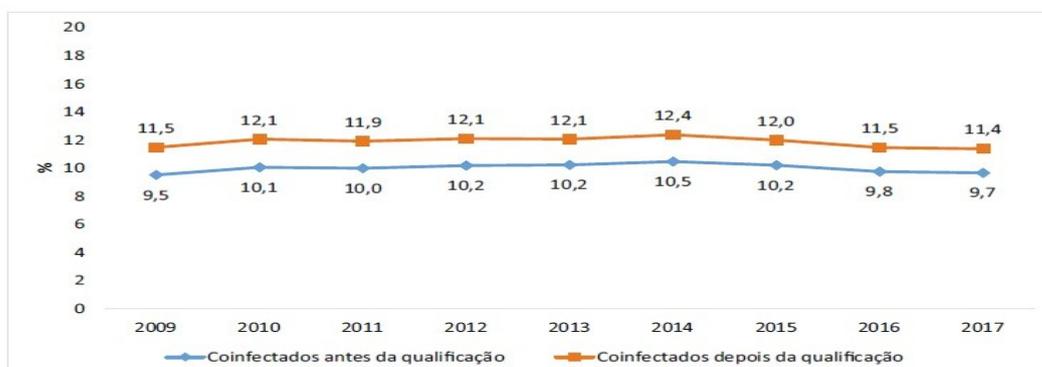
A TB associada ao HIV modificou as perspectivas de controle da TB no mundo levando a um aumento na incidência de TB e em sua morbidade e mortalidade. (33) Indivíduos com coinfeção TB-HIV apresentam taxas de mortalidade 2,4 a 19 vezes maiores que aqueles sem a coinfeção. (33)

Cerca de 10 milhões de pessoas desenvolveram TB em 2017, desses, aproximadamente 9% estavam vivendo com HIV. (30)

Estima-se que 49% das pessoas com coinfeção TB-HIV desconhecem sua coinfeção e com isso não estão recebendo os devidos cuidados. (30)

No mundo, em 2016, foram notificados 476.774 casos de coinfeção TB-HIV, dos quais 85% já estavam em uso de TARV. Embora tenha ocorrido um aumento das notificações de TB-HIV elas equivalem a somente 46% do total estimado pela OMS. (34)

No Brasil, a coinfeção TB-HIV aumentou de 11,5% em 2009 para 12,4% em 2014, chegando a 11,4% em 2017. Mesmo com a melhora do tratamento e das informações pelo SINAN-TB desde 2014 (figura 6), ano no qual o país atingiu o maior percentual, a coinfeção mostra uma tendência leve de queda. (21)



\*Dados preliminares, sujeitos a alterações.

**Figura 6. Percentual de casos novos de tuberculose com coinfeção com o HIV antes e depois da qualificação da base de dados, 2009 a 2017, Brasil. (21)**

Para fins de diagnóstico precoce, ampliando dessa forma o controle da TB e do HIV, no Brasil, o MS recomenda que todos os profissionais de saúde que atendem pacientes com HIV testem os mesmos para TB, da mesma forma que todo paciente com TB deve ser testado para o HIV. Com essa prática foi possível ampliar o uso de antirretrovirais para pacientes com HIV durante o tratamento da TB, de 36,6% em 2009 para 60,5% em 2017. (34) Conforme dados do Panorama epidemiológico da coinfeção TB-HIV no Brasil em 2019 (34), 41,7% dos casos de coinfeção TB-HIV tiveram o diagnóstico de HIV em decorrência da TB.

Observa-se que os maiores percentuais no Brasil para diagnóstico de HIV durante a TB aconteceram nos estados da Região Norte do país. (34)

O uso de TARV durante o tratamento da TB variou de 36,6% em 2009 para 60,5% em 2017. (21) Dentre todos os casos com coinfeção TB-HIV que estavam em uso de TARV, aproximadamente 60% ocorreu por consequência da TB, valor que variou de 66,1% em 2009 para 58,7% em 2017. (34) Na estratificação por UF, nota-se que os maiores percentuais do uso concomitante de TARV durante o tratamento da TB aconteceu nos estados da Região Norte e Nordeste do país. (34)

Em 2016, a cura da TB entre pacientes sem HIV foi de 73,2% contra 51,4% de cura entre pessoas com coinfeção TB-HIV. Entretanto, a cura dos pacientes em uso de TARV foi de 56,5%, um aumento de 25,3% quando observa-se os valores entre pessoas sem TARV, 45,1%. (34) O abandono de

tratamento é considerado um importante obstáculo no manejo de ambas às doenças. Em 2016, 9,3% dos pacientes sem coinfeção abandonou o tratamento, já as com coinfeção foi de 13,5%. Comparando-se pacientes em uso de TARV com os sem TARV evidenciou-se que 12,9% das pessoas com coinfeção com TARV abandonaram o tratamento, já aqueles sem TARV, o percentual de abandono de tratamento da TB foi de 14,4%. (34)

Estudos anteriores (35-40) e de acordo com dados do MS (41) comprovaram o efeito protetor a TARV para que se obtenha um desfecho favorável para as duas patologias.

Entre esses dois grupos, o grande diferencial no desfecho está nos óbitos. Nos casos de TB, 6,2% evoluíram para óbito, contudo, 19,1% dos casos de coinfeção TB-HIV tiveram o desfecho do tratamento como óbito. Já o percentual de óbitos entre pacientes coinfectados TB-HIV sem TARV foi de 26,7%, representando um percentual de 89,4% maior que o observado entre pacientes em uso de TARV, 14,1% (34)

No Brasil, foram notificados 74.849 novos casos de TB em 2017, dos quais 8.515 tiveram o diagnóstico positivo para HIV, contribuindo com 11,4% dos casos de coinfeção TB-HIV. (34) A Região Sul do país perfaz o maior percentual de coinfeção TB-HIV do país, com 16,7% dos novos casos. (34) Os estados com maiores proporções de coinfeção TB-HIV foram Rio Grande do Sul (18,5%), Santa Catarina (17,4%) e Distrito Federal (17%). (34)

No país, 41,7% dos casos tiveram diagnóstico positivo para HIV devido a infecção por TB. Em mais de 50% dos casos em Rondônia, Amazonas, Roraima, Tocantins e Ceará, o HIV foi diagnosticado por causa da TB. (34)

Independente da contagem de CD4+ recomenda-se a TARV para todas as pessoas com HIV com diagnóstico de TB, desde 2011. Dentre os novos casos de TB-HIV, 60,6% fizeram o uso de TARV enquanto tratavam da TB em 2017. (34)

A aquisição da TARV permanece abaixo do recomendado e varia muito entre os estados brasileiros, dos quais dez UF registraram menos de 60% de pessoas com TB-HIV realizando o TARV enquanto tratam a TB. (34)

Importante destacar que os dados no Brasil foram referidos utilizando-se apenas as informações contidas no SINAN-TB. (34)

### **1.1.3 Patologia**

A infecção pelo bacilo da TB pode ter 3 desfechos opcionais, o controle pela imunidade inata após o contato com o bacilo, a doença ativa após a contaminação e a TB latente, na qual o organismo controla, mas não elimina a infecção, replicando intermitentemente o Mtb. Entre as pessoas infectadas, 5 a 10% desenvolvem a forma ativa da doença. (42)

A doença pode também ser ocasionada, em casos raros, por outras espécies de Mtb, tais como *Mycobacterium bovis* e *Mycobacterium africanum*, todos pertencentes à família das micobactérias. Além destes complexos, existem mais 30 espécies descritas de micobactérias, as quais se caracterizam por serem bacilos com propriedades de coloração que os denomina bacilo-álcool-ácido-resistente (BAAR), propriedade esta que vem da composição de

sua parede celular com lipídeos de alto peso molecular, como o ácido micólico.  
(42)

O bacilo de Kock, por ser um microrganismo aeróbio estrito, procura por microambientes aerados, contendo altas tensões de oxigênio negativo, por isso a preferência pelo tecido pulmonar. (42)

A transmissão ocorre pelo lançamento de gotículas contaminadas de tamanhos variados provenientes da tosse ou espirro ou fala de doentes com TB pulmonar. (42) As gotículas desidratadas com pequenos diâmetros (de até 5 micra), contendo 1 e 2 bacilos em suspensão, podem atingir os bronquíolos e alvéolos e assim iniciar o processo infeccioso. (42) As partículas médias são na sua maioria retidas pela mucosa do trato respiratório superior e removidas dos brônquios através do mecanismo mucociliar. Esses bacilos são deglutidos, inativados pelo suco gástrico e eliminados nas fezes. (42) Já os bacilos que se depositam nas roupas, lenços, copos e outros objetos dificilmente se dispersarão em aerossóis e por isso não desempenham papel importante na transmissão. (42)

As chances de se infectar pelo contato com estas partículas dependem da resistência natural do indivíduo exposto e das concentrações de bacilos expelidos pelo paciente tuberculoso, sendo que os chamados multi-bacilíferos, representados principalmente por aqueles com a forma cavitária da doença, são os principais responsáveis pela transmissão da TB. (42)

Outro fator de transmissão é a intensidade do contato, onde teoricamente apenas 1 bacilo é suficiente para infectar uma pessoa ao atingir seu alvéolo, mas estima-se que na prática pelo menos 20-200 bacilos sejam necessários para desencadear o processo infeccioso. Ou seja, quanto maior o

inoculo de bacilos e menor a resistência natural do contactante, maiores são as chances de infecção. (42)

Após a inalação, a maioria dos bacilos são retirados pelas barreiras físicas de defesa do corpo que promovem a exclusão das partículas. Entretanto, algumas bactérias não são eliminadas, sendo aspiradas para o interior dos pulmões, onde os bacilos são rapidamente detectados e fagocitados pelos macrófagos alveolares e por células dendríticas. (43) Nesse processo os macrófagos alveolares secretam citocinas e quimiocinas proporcionando resposta inflamatória local, favorecendo a migração de monócitos da corrente sanguínea para o local da infecção. (44) Já as células dendríticas apresentam os antígenos para linfócitos T nos nódulos linfáticos, induzindo a migração dos linfócitos para o local da infecção, proporcionando a formação do granuloma. (44)

Os macrófagos são ativados pelos linfócitos T através da produção do interferon gama (IFN- $\gamma$ ) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), nos granulomas. Estas citocinas por sua vez tem a função de conter o Mtb dentro do granuloma, o qual é caracterizado por baixos níveis de oxigênio, pH e nutrientes, restringindo o crescimento do bacilo da TB e estabelecendo latência, podendo persistir durante anos contendo eficientemente o patógeno enquanto o indivíduo se mantiver imunocomprometido. (43;44)

Normalmente, 90% dos indivíduos infectados controlam com sucesso a infecção de forma assintomática quando o bacilo é contido em estado dormente no interior do granuloma, estado denominado de TB latente, resultando em um equilíbrio permanente entre hospedeiro e a micobactéria. (43;44)

Entretanto, cerca de 5-10% das pessoas desenvolvem a TB primária progressiva e potencialmente fatal, a qual acontece antes que se estabeleça a maturidade das defesas imunes, onde os bacilos recém-implantados nos linfonodos e/ou no parênquima pulmonar continuam a se multiplicar, seja pela carga infectante ou pela virulência da cepa aspirada. (43;44)

Os mecanismos que determinam a progressão da patologia não são totalmente conhecidos, mas parecem estar relacionados com fatores ambientais e socioeconômicos (p ex. exposição ao Mtb, alta densidade populacional), fatores do hospedeiro (subnutrição, predisposição genética), assim como fatores do Mtb (variação genética e fatores de virulência). (45-47)

Num pequeno número de indivíduos (cerca de 5%) com infecção latente, especialmente naqueles com alterações no sistema imune devido ao envelhecimento, subnutrição, medicação imunossupressora ou infecção pelo HIV, ocorre a reativação ou TB secundária, na qual o desenvolvimento não é totalmente conhecido. (46;47)

Sabe-se que o granuloma perde a sua estrutura deixando de conter as bactérias, conduzindo à sua replicação e à disseminação da doença, reativando a TB. (48) Nesta fase o bacilo pode atingir um número muito elevado, sendo bem conhecido o elevado risco de contágio na TB pulmonar cavitada. (44;48) Os linfócitos T CD8+ localizados na periferia do granuloma, assim como os linfócitos T CD4+ com capacidade citolítica, são capazes de lisar os macrófagos infectados, libertando o Mtb, agora disponível para ser fagocitado por outros macrófagos. Esse processo pode causar a liberação de bactérias viáveis para a corrente sanguínea, dando origem à focos de infecção

em vários órgãos, ou as bactérias podem ser libertadas para as vias aéreas, capazes de infectar outras pessoas. (46;47)

Outro mecanismo capaz de explicar a TB secundária é a reinfecção (exógena), proveniente de uma nova infecção, na qual o sistema imunológico não é capaz de garantir o controle da doença. (46;47)

Na TB pós-primária, os ápices do pulmão são mais acometidos devido a oferta de oxigênio necessária ao bacilo estar disponível nesses locais e a baixa perfusão dificulta o aporte de células de defesa. A resposta para a multiplicação bacilar provoca necrose caseosa, que amolece e liquefaz, processo provavelmente relacionado às enzimas produzidas por estímulos de hipersensibilização. (45-47)

Os bacilos que tiveram, até então, o seu desenvolvimento inibido pela formação do granuloma, encontram condições favoráveis a sua multiplicação após a liquefação do cáseo e o aparecimento da cavidade, com rápido crescimento bacteriano. Esse desenvolvimento para a formação de lesões cavitárias pulmonares é a característica mais importante da TB secundária. (45-47)

Além das cavernas, a fibrose com deformação do conteúdo torácico, é uma característica importante da TB crônica dos pulmões, constituindo a TB fibrosa, situação comum no passado, mas alguns casos ainda podem ser constatados no início desse milênio. Normalmente, esses pacientes relatam o diagnóstico da doença há 20 anos ou mais. (45-47)

A TB evolui com destruição progressiva do parênquima pulmonar, portanto, quanto maior o retardo no diagnóstico, e/ou mais irregular e prolongado o tratamento, maior será o processo destrutivo. (45-47)

Após entrar no organismo pela via respiratória, o Mtb pode se disseminar e se desenvolver em qualquer outro órgão, independente da fase de proliferação bacteriana em que se encontre o paciente (latência, TB primária, TB secundária ou até mesmo da formação do granuloma). (45-47)

As formas extrapulmonares ocorrem através de 4 vias possíveis: a linfo-hematogênica, hematogênica, por contiguidade e intracanalicular. (45-47)

A disseminação linfo-hematogênica, o bacilo é transportado pelas vias linfáticas ao ducto torácico em direção à veia cava superior, cavidades cardíacas direitas e artéria pulmonar, chegando ao pulmão e nele se dissemina gerando um novo foco de doença. O mesmo bacilo vence a barreira pulmonar, alcançando as cavidades cardíacas esquerdas e migrando para outros lugares no organismo via circulação sistêmica, processo que ocorre na primoinfecção ocasionando com maior frequência a TB ganglionar, renal, adrenal, óssea, meningoencefálica e genital feminina. (45-47)

A disseminação hematogênica ocorre quando há uma abertura abrupta de um foco tuberculoso na corrente sanguínea. Nestes casos, a proximidade de um linfonodo ou de um foco caseoso, intrapulmonar ou não, com a parede de um vaso, permite que o bacilo adentre diretamente na circulação sistêmica, gerando formas agudas da doença. (45-47)

A disseminação por contiguidade é responsável pela maioria das formas pleurais a partir do pulmão, pericárdica, a partir dos gânglios mediastinais, e peritoneal, a partir dos gânglios mesentéricos, e também por algumas formas de TB cutânea. (45-47)

A disseminação via intracanalicular determina o comprometimento de diferentes locais do pulmão. Mecanismo esse que também explica o

desenvolvimento da TB no trato urinário inferior e sistema genital masculino, a partir do rim e no endométrio e peritônio, a partir das trompas uterinas. (45-47)

#### **1.1.4 Diagnóstico de tuberculose**

##### **1.1.4.1 Sinais e sintomas**

A sintomatologia clássica da TB pulmonar inclui tosse persistente produtiva ou não (com muco e eventualmente hemoptise), febre vespertina, emagrecimento e sudorese noturna. (28)

A TB pulmonar primária comumente acomete crianças e clinicamente na maior parte das vezes se apresenta na forma insidiosa. O paciente fica irritadiço, com febre baixa, sudorese noturna, inapetência e o exame físico podem ser inespecíficos. (28)

A TB pós-primária pode acontecer em qualquer idade, sendo mais comum na adolescência e no adulto jovem. O sintoma principal é a tosse seca ou produtiva, a qual pode ser purulenta ou mucóide com ou sem sangue. A febre é vespertina sem calafrios, normalmente não ultrapassando 38,5°C. É comum anorexia e a sudorese noturna. Como o exame físico é fácil demonstra a doença crônica e emagrecimento, embora indivíduos com bom estado geral e sem demais sintomas também possam apresentar TB pulmonar. Na ausculta pulmonar, pode ocorrer diminuição do murmúrio vesicular, sopro anafórico ou eventualmente pode ser normal. (28)

Já a TB miliar, cuja denominação é relacionada ao aspecto radiológico pulmonar, é considerada a forma grave da doença e é responsável por 1% dos

casos de TB em pacientes HIV soronegativo e em até 10% dos casos em pacientes HIV soropositivos em fase avançada de imunossupressão. A febre, astenia e emagrecimento, juntamente com a tosse são sintomas presentes em 80% dos casos. O exame físico evidencia 35% de casos de hepatomegalia e 30% de casos com alterações do Sistema Nervoso Central (SNC), além de casos com alterações cutâneas do tipo eritemato-máculo-papulo-vesiculosas. (28)

#### 1.1.4.2 Diagnóstico microbiológico

Os métodos para diagnosticar a TB são variáveis. O primeiro exame a ser solicitado é a pesquisa do BAAR no escarro, que tem alto valor preditivo positivo (>95%), mas baixa sensibilidade (40-60%). (49)

No Brasil, usa-se como padrão a coloração por Ziehl-Neelsen. (49) É sugerida a coleta de duas amostras de escarro espontâneo, uma no momento que o indivíduo chega ao atendimento e outra pela manhã ao acordar e, se necessário uma terceira amostra, coleta-se no momento da entrega da segunda coleta. (49)

Em indivíduos sem expectoração espontânea, sem adequado material proveniente da árvore brônquica tanto para baciloscopia quanto para cultura de micobactéria e com radiografia sugestiva de TB, é induzido escarro com nebulização ultrassônica com solução salina hipertônica (5mL de NaCl 3% a 5%). (28;50)

A baciloscopia é um exame simples, de fácil acesso e de baixo custo e utilizado não somente para diagnóstico, mas também para o controle do

tratamento da TB. Entretanto, o fator limitante desse teste é sua baixa sensibilidade, podendo estar associada à baixa qualidade das amostras e dificuldades no transporte e processamento. (51)

Outro exame utilizado para auxiliar no diagnóstico da TB é a cultura para micobactéria. É um método considerado “padrão-ouro” e quando associado ao teste de sensibilidade, possibilita a detecção de casos resistentes aos fármacos (estreptomicina, isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida). Além disso, tem elevada especificidade e sensibilidade no diagnóstico da TB, principalmente nos casos de baciloscopia negativa, podendo aumentar em até 30% o diagnóstico bacteriológico da patologia. (28;52)

Os meios de cultura clássicos são semeaduras da amostra em meio sólido, sendo mais comumente utilizados os à base de ovo, Löwenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh. Apresentam como vantagem o baixo custo e o risco reduzido de contaminação em comparação com outros métodos. Porém, o tempo de crescimento bacteriano, que varia de 14 a 30 dias podendo se prolongar por até 8 semanas, é a desvantagem. (28;52)

Indica-se a realização da cultura de micobactérias em casos de suspeita clínica e/ou radiológica de TB com baciloscopia negativa; suspeitos de TB com amostras com poucos bacilos; suspeitos de TB com dificuldade para obter amostra de escarro; suspeitos de TB extrapulmonar e casos suspeitos de infecções geradas por demais micobactérias não tuberculosas. (28)

A identificação das espécies e o teste de sensibilidade da cultura, independente do resultado da baciloscopia é indicada nos casos de contato com casos de TB resistente; pacientes que realizaram tratamento prévio para TB, independente do tempo decorrido; pacientes imunodeprimidos incluindo

pacientes com HIV; pacientes com baciloscopia positiva no final do segundo mês de tratamento; falência do tratamento anti-TB; em casos de investigação de populações vulneráveis e em risco de contrair TB (profissionais de saúde; moradores de rua; albergados; privados de liberdade; pacientes internados em hospitais com condições precárias de biossegurança e instituições de longa permanência) ou indígenas. (28)

No período de 2000 a 2018 cerca de 59 milhões de pessoas foram salvas por conta do diagnóstico e tratamento eficazes para TB. (28)

Com o propósito de agilizar e facilitar o diagnóstico de TB, em 2010, a OMS reforçou o uso do teste molecular rápido Xpert MTB/RIF. (28)

O Xpert MTB/RIF é um teste molecular que se baseia em uma reação em cadeia de polimerase (Proteína C Reativa - PCR), que detecta o Ácido Desoxirribonucleico (DNA) do Mtb juntamente com a resistência à rifampicina em até 2 horas. (28)

Alguns estudos têm evidenciado que a principal vantagem do Xpert MTB/RIF é a alta sensibilidade, chegando a 90% se comparado com a baciloscopia. (53-58) Outros pontos positivos são a alta especificidade para diagnosticar o Mtb 99% e para a resistência a rifampicina, 98%. (53-55)

O Xpert MTB/RIF foi aprovado pelo Comitê Nacional de Incorporação de Tecnologia em Saúde para ser utilizado pelo SUS, no Brasil em Setembro de 2013. (59) No Brasil, a implantação desse teste ocorreu em junho de 2014 e com isso foi criada a Rede de Teste Rápido Molecular para TB. Desde então foram distribuídos 60 equipamentos por todo o país, principalmente para as capitais de cada UF, municípios sede de presídios, municípios fronteira e para aqueles com notificação superior a 130 casos de TB por ano. (60)

Este teste é executado com o mínimo de risco de contaminação. (59-60)

Para a execução do teste, primeiro se faz a preparação da amostra do escarro, o qual deve ser coletado com qualidade, em média de 5 a 10 mL não contendo saliva, sangue, resíduos de alimentos ou qualquer outra coisa que prejudique a amostra. Em seguida é introduzida a amostra preparada no cartucho, o qual depois é inserido no equipamento para análise. (59-60)

Muitos países tem substituído o teste da baciloscopia por essa nova tecnologia após as recomendações da OMS. (61)

Durovni et al (61) observaram um aumento de casos diagnosticados (59%) e uma redução do tempo do início do tratamento de 11 dias para 8 dias. Os demais estudos têm demonstrado que o teste Xpert MTB/RIF tem um bom custo-benefício. (62-63)

#### 1.1.4.3 Diagnóstico radiológico

A radiologia de tórax é um exame de grande importância para o diagnóstico de TB. (64) Preconizada para todo paciente suspeito de TB, permite a diferenciação de imagens sugestivas de TB ou de outra doença, necessitando sempre da realização do exame bacteriológico para confirmação diagnóstica. (52;64)

Em pacientes com radiografias de tórax suspeitas de TB pulmonar, mas com baciloscopia negativa, preconiza-se afastar a possibilidade de outras doenças indicando-se a cultura para micobactéria. (64) Em pacientes com baciloscopia positiva, a função principal do raio-X é excluir a doença pulmonar associada, que necessite de tratamento concomitante, além de permitir

avaliação da evolução radiológica dos pacientes, sobretudo naqueles que não respondem ao tratamento (64)

Os resultados radiológicos deverão obedecer às seguintes classificações: (64)

- Normal: não apresentam imagens patológicas nos pulmões
- Sequela: apresentam imagens sugestivas de lesões cicatriciais
- Suspeita: apresentam imagens sugestivas de TB
- Outras doenças: apresentam imagens sugestivas de pneumopatias não tuberculosas

As principais alterações radiológicas encontradas na TB primária são: (64)

- Opacidades parenquimatosas, geralmente unifocais, predominando no pulmão direito, atingindo os lobos superiores na infância e os lobos médios e inferiores em adultos. Opacidades arredondadas com cerca de 3 cm de diâmetro são características descritas em 10% dos casos, mais comumente nos lobos superiores, podendo estar relacionadas à calcificação de linfonodos hilares.
- Linfonodomegalia, observada em 40% dos adultos e na maioria das crianças. Normalmente é unilateral, contudo em 30% dos casos pode ser bilateral. A região hilar e paratraqueal direita são as áreas mais afetadas. Associada com opacidades parenquimatosas e atelectasias segmentar ou lobar.
- Atelectasias são a principal manifestação em crianças menores de 2 anos de idade. Decorre da compressão extrínseca das vias aéreas por

linfonodomegalias. O segmento anterior dos lobos superiores e o medial do lobo médio são as regiões mais comprometidas.

- Padrão miliar são opacidades nodulares pequenas, de 1 – 3mm de diâmetro distribuídas de forma simétrica, porém em 15% dos casos pode ser assimétrica. Em 40% dos casos, em crianças, pode ocorrer relação com opacidades parenquimatosas, já em adultos a frequência é menor. Em 10% dos adultos e em 95% das crianças são observadas linfonodomegalias. É a forma grave da doença e ocorre em 10% dos casos de pacientes infectados pelo HIV e com imunossupressão grave. (28;65)

Na TB pós-primária são observadas alterações parenquimatosas, com agrupamento nodular de tênues opacidades, com limites imprecisos, acometendo principalmente os ápices pulmonares, regiões infraclaviculares e intercleido-hilares, correspondendo aos segmentos apical e posterior dos lobos superiores e ao segmento superior dos lobos inferiores. É possível a progressão gerar aspecto heterogêneo, segmentar ou lobar, bilaterais em até 2/3 dos casos. (50)

Disseminação linfática local também é uma alteração presente na TB pós-primária, cujas características são as linhas e faixas de permeio a opacidades parenquimatosas, assim como a disseminação brônquica, que tem como característica pequenas opacidades lineares e nódulos agrupados. (50)

Além disso, as cavidades, característica principal da TB pós-primária, podem ser únicas ou múltiplas, com cerca de 2 cm de diâmetro em média, situada preferencialmente nos segmentos apicais e dorsais. Raramente têm líquido em seu interior. Essas lesões, pós-cura, podem vir a ser fibróticas,

eventualmente calcificadas, relacionadas à distorção da arquitetura parenquimatosa, bronquiectasias de tração, desvio das estruturas mediastinais e tuberculomas. Nos segmentos anteriores dos lobos superiores e em segmentos basais localizam-se as alterações atípicas da TB. (50)

### **1.1.5 Tratamento**

#### 1.1.5.1 Esquema de tratamento da tuberculose

O esquema básico de tratamento da TB pulmonar preconizado pelo PNCT é indicado para todos os novos casos tanto de TB pulmonar como para a TB extrapulmonar (com exceção da meningoencefalite), assim como para todas recidivas e retratamento após abandono. Envolve a administração de comprimidos associados, com doses fixas combinadas 4 em 1 (RHZE, onde R: rifampicina, H: isoniazida, Z: pirazinamida e E:etambutol), para a fase de tratamento intensivo e 2 em 1 (RH), para fase de manutenção (50)

É proposto pelo PNCT que pacientes que apresentarem, ao final do 2º mês de tratamento, pesquisa direta de BAAR positiva, realizem teste de sensibilidade e cultura com identidade de micobactéria para identificar uma possível TB resistente. (50)

No mundo todo, em 2018, 484.000 pessoas tiveram TB resistente à rifampicina, sendo que 78% desenvolveram TB multiresistente (TBMR). (66)

A OMS, em 2019 notificou uma mudança importante no tratamento da TBMR. (66)

O esquema básico para o tratamento da TB, no Brasil, em adultos e adolescentes maiores de 10 anos de idade é composto por quatro fármacos na 1ª fase (intensiva), por 2 meses, RHZE (R (rifampicina), H (isoniazida), Z (pirazinamida) e E (etambutol)), 150mg, 75mg, 400mg, 275mg, respectivamente, Administra-se por 2 meses RHZE (R (rifampicina), H (isoniazida), Z (pirazinamida) e E (etambutol)), 150mg, 75mg, 400mg, 275mg, respectivamente, e dois fármacos na fase de manutenção, RH com doses de 300mg/150mg ou 150mg/75mg por 4 meses, totalizando 6 meses de tratamento como é preconizado pela OMS. Ambos os esquemas de tratamento sofrem variação somente na dosagem, a qual se baseia no peso corporal do paciente. (28)

Independente do esquema de tratamento, os medicamentos deverão ser ingeridos diariamente e de uma única vez. (28)

A maioria dos pacientes que completam o tratamento não relatam qualquer reação adversa relevante, as quais podem ser divididas em dois grandes grupos, as que são classificadas como menores, sem a necessidade de suspensão do tratamento anti TB e as reações adversas mais intensas, que geralmente há necessidade de parar a medicação, as quais ocorrem entre 3% a 8% dos casos. (28)

São considerados fatores de risco para desenvolvimento de reações adversas a idade (>40 anos), desnutridos, pessoas com HIV positivo, histórico de doenças hepáticas, dependência química e alcóolica. (28)

Normalmente as reações adversas ao esquema básico de tratamento são mudanças na coloração da urina (todos os pacientes apresentam),

alterações cutâneas (20%), icterícia (15%), intolerância gástrica (40%) e dores nas articulações (4%). (28)

Em casos de hipersensibilidade grave, como anemia hemolítica, insuficiência renal e trombocitopenia, o medicamento suspeito não pode ser reintroduzido pós suspensão, pois as reações podem ser mais graves. (28)

Todo paciente é orientado sobre as possíveis reações adversas e a se dirigir ao serviço de saúde caso algum sintoma apareça, a fim de que um monitoramento laboratorial com hemograma e exames hepáticos e renais sejam realizados mensalmente ou com intervalos menores, conforme critérios médicos. (28)

Já o tratamento da TB drogarresistente (TBDR) continua sendo um desafio para controlar a doença a nível mundial, particularmente quando há resistência à rifampicina, isolada ou juntamente com outro fármaco, pois é o medicamento mais ativo contra o bacilo da TB. Tratamento sem rifampicina requer fármacos de 2ª linha e com isso gera um tratamento mais prolongado, com maior toxicidade e pior prognóstico. (28)

O esquema terapêutico para TBDR deve ser composto por quatro fármacos efetivos, os quais nunca foram utilizados anteriormente ou com probabilidade de serem sensíveis, contendo no mínimo dois fármacos essenciais, ou seja, com potencial bactericida e basteriostático. (28)

### Quadro 1. Classificação racional dos fármacos antiTB

GRUPO 1 Fármacos de 1ª linha (orais)	<b>Essenciais</b> Isoniazida, rifampicina e pirazinamida
	<b>Acompanhante</b> Etambutol
GRUPO 2 Fluoroquinolonas	<b>Essenciais</b> Levofloxacino (altas doses) e moxifloxacino
GRUPO 3 Injetáveis	<b>Essenciais</b> Estreptomicina, canamicina, amicacina e capreomicina
GRUPO 4 Fármacos de 2ª linha menos eficazes	<b>Acompanhantes</b> Etionamida/protionamida, cicloserina/terizidona e PAS (ácido paraminossalicílico)
GRUPO 5 Fármacos de 2ª linha com menor experiência clínica	<b>Essenciais</b> Linezolida, bedaquilina, delamanid
	<b>Acompanhantes</b> Clofazimina, carbapenem, amoxicilina/clavulanato de potássio

Fonte: CAMINERO et al., 2015.

Todos os casos de TB droga resistente (TBDR) ou com falência do esquema básico devem ser encaminhados à unidades terciárias de atenção à pessoa com TB para acompanhamento por equipe multidisciplinar com o intuito de favorecer a adesão ao tratamento, que por sua vez aumentam as chances de cura. (28)

Os esquemas terapêuticos para TB resistente a rifampicina (TBRR), multidrogarresistente (TBMDR) e com resistência extensiva (TBXDR) são elaborados de acordo com a classificação dos medicamentos padronizados da OMS (Quadro 2), para compor os esquemas de tratamento longo. (28)

**Quadro 2. Medicamentos recomendados para o tratamento da TB RR, TB MDR e TB XDR. (28)**

GRUPOS	MEDICAMENTOS
GRUPO A Fluoroquinolonas <sup>2</sup>	Levofloxacino Moxifloxacino Gatifloxacino (não disponível no SUS)
GRUPO B Injetáveis de segunda linha	Amicacina Capreomicina Canamicina (não disponível no Brasil) (Estreptomicina) <sup>3</sup>
GRUPO C Outros grupos de segunda linha <sup>2</sup>	Etionamida Protionamida (não disponível no Brasil) Terizidona Cicloserina (não disponível no Brasil) Linezolida Clofazimina
GRUPO D Fármacos adicionais	<b>D1</b> Pirazinamida Etambutol Isoniazida em altas doses
	<b>D2</b> Bedaquilina (não disponível no Brasil) Delamanid (não disponível no Brasil)
	<b>D3</b> Ácido paraminossalicílico Imipenem-cilastatina <sup>4</sup> (disponível localmente) Meropenem <sup>4</sup> (disponível localmente) Amoxicilina + clavulanato de potássio <sup>4</sup> (disponível localmente)

Fonte: WHO, 2016a.

### 1.1.5.2 Desfechos do tratamento da tuberculose

Os possíveis desfechos do tratamento da TB são: cura, abandono, falência e óbito. Apesar da distribuição da medicação ser gratuita no Brasil, o sucesso do tratamento da TB é dependente da adesão do paciente ao esquema terapêutico prescrito. (67) O desfecho do tratamento da TB no Brasil permanece muito aquém do recomendado tanto pelo MS quanto pela OMS. (67) A cura é prioritária quanto ao controle da TB, todavia, a efetividade do

tratamento da TB em uma parcela significativa de indivíduos infectados não acontece, ou pelo uso irregular dos remédios ou pelo abandono do tratamento. (47;68)

No ano de 2016, registrou-se uma margem de cura de 74,6% e a taxa de abandono do tratamento ficou com um percentual de 10,8%. (21)

No Brasil, a proporção de cura de novos casos de TB pulmonar, em 2017, correspondeu a 71,4%. Entre os casos de TB resistente à rifampicina detectado pelo teste rápido molecular (MDR/RR) obtiveram uma proporção de cura de 59,3%, em 2016. (21) No mesmo ano, 10,8% dos novos casos de TB pulmonar acabaram por abandonar o tratamento. (21)

Há uma série de fatores relevantes e problemas de adesão que afetam diretamente a efetividade do tratamento e conseqüentemente o controle da TB no Brasil, como etilismo, associação da TB com HIV, ser morador de rua entre outros. (67) Estudos (69-70) evidenciaram que o abandono do tratamento da TB geralmente ocorre nos primeiros meses da utilização do esquema medicamentoso.

No Brasil, verificou-se que ser do sexo masculino, ter abandonado o tratamento previamente e realizar o tratamento não supervisionado são preditivos de abandono. (71)

Estudos nacionais e internacionais (72-74) dessa área apontam como fatores preditores de abandono do tratamento de novos casos de TB pulmonar bacilífera o alcoolismo com ou sem abuso de drogas ilícitas, devendo ser empreendido esforços com abordagem multidisciplinar nesses casos para contornar as dificuldades de adesão desses indivíduos ao que é prescrito e orientado. Também observaram como preditores a coinfeção TB-HIV, a

intolerância ao regime RHZE juntamente com o TARV. Todavia, o TARV aumenta a probabilidade de cura e apresenta efeito protetor contra o óbito, no entanto, mesmo que o TARV aumente a sobrevida do paciente com TB-HIV, as informações referentes ao melhor momento de iniciar sua introdução são ambíguas. (74)

Na literatura, há benefícios observados quando o TARV é iniciado precocemente (15 dias vs 45 dias) em indivíduos com linfócitos CD4+ < 50 células/mm<sup>3</sup> (72-74)

O diabetes mellitus está descrito como risco aumentado de óbito, além de potencializar a mortalidade, aumentar o tempo de negatização do teste do escarro, postergando assim o diagnóstico e tratamento do paciente, elevando também as chances de recidiva e desenvolvimento de TB multirresistente. (73)

Fatores socioeconômicos também reduzem as possibilidades de cura da TB. Pesquisas apontam que moradores de rua, albergados e apenados estão significativamente ligados ao desfecho de abandono do tratamento. Da mesma forma, a baixa escolaridade, menor renda, não estruturação familiar, baixo número de componentes na família, não inserção no mercado de trabalho, não ter vínculo empregatício que lhe permita acesso aos direitos trabalhistas como assistência médica, mostraram forte associação ao insucesso do tratamento da TB por baixa adesão ao tratamento mesmo sem completo abandono do mesmo. (73) Tais fatores podem estar condicionados ao conhecimento ou compreensão insuficiente sobre a doença, seu tratamento e a importância de aderir a prescrição, bem como aos custos do tratamento para o paciente e seus familiares. (70;73)

Uma orientação clara, objetiva e enfática se faz necessária a ponto do indivíduo estar ciente dos riscos e graves consequências que terá caso abandone o tratamento. As atividades de educação para o sucesso do tratamento devem ser constantes nas entrevistas com o paciente. Por isso, uma relação médico-paciente e serviço de saúde-paciente são fundamentais. (73)

Cita-se na literatura que os fatores ligados ao serviço de saúde que prejudicam a continuidade do tratamento são a demora no atendimento, que quanto mais o paciente espera mais chances existem do indivíduo não comparecer na próxima consulta, e a necessidade de transporte público para acessar o serviço de saúde. (73)

Uma estratégia de grande valor para melhorar a adesão ao tratamento seria o Tratamento Diretamente Observado (TDO), no qual é possível identificar prováveis dificuldades que o paciente enfrenta para dar continuidade ao tratamento e dessa forma poder intervir frente a situações que representem risco à ingestão dos medicamentos. (28)

O TDO quando desempenhado adequadamente pode identificar os pacientes faltosos com a perda apenas de 1 ou 2 doses dos medicamentos. (28)

Nos casos autoadministrados, o prejuízo das doses está associado com a periodicidade das consultas agendadas. Nessas situações, as consultas devem ser agendadas com pequenos intervalos (15 em 15 dias, por exemplo), e os profissionais de saúde devem estar atentos com as faltas. (28)

Independentemente do regime de administração dos medicamentos, contatar o paciente faltoso (via telefonema, visita domiciliar ou e-mail) precisa fazer parte do cotidiano dos serviços de saúde. (28)

Em 2017, somente 36,9% dos novos casos de TB pulmonar realizaram o TDO e menos de ¼ das pessoas com TB conseguiram acesso a esse tipo de acompanhamento no Rio Grande do Sul (16,9%), Rondônia (17,1%), Amazonas (17,3%), Bahia (17,6%), Alagoas (22,4%), Maranhão (23,6%), Rio Grande do Norte (23,9%). (21)

#### 1.1.5.3 Mortalidade por tuberculose e fatores preditores de óbito

Define-se mortalidade por TB como o número de casos de TB que morreram durante o tratamento independente da causa do óbito. (75-74)

A TB está entre as 10 causas de morte no mundo, sendo 10 milhões de casos por ano, das quais mais de 1 milhão vêm a óbito. Mesmo assim, conforme a OMS, diversos esforços a nível mundial para combater a TB salvaram 54 milhões de pessoas desde os anos 2000 reduzindo a taxa de mortalidade em 42%. (21;28)

No ano de 2016, registrou-se 4.483 óbitos por TB, indicando um coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos/100mil habitantes. (21;28)

De acordo com dados de 2019, no Brasil, foram registrados 73.846 mil novos casos de TB, sucedendo uma redução de 8% na última década na taxa de mortalidade, a qual em 2008 constatou 4.881 mortes contra 4.490 em 2018. (21)

No RS, em 2016, o coeficiente de mortalidade da TB foi de 2,2 óbitos/100mil habitantes e em 2017 subiu para 2,38 óbitos/100mil habitantes, correspondendo a 251 óbitos em 2016 e 269 óbitos em 2017, gerando um coeficiente de mortalidade acima da média nacional. (21)

Uma revisão sistemática (65) evidenciou que a mortalidade hospitalar por TB variam de 2% a 12%. (78-82)

Uma série de preditores foram relacionados a maior probabilidade de óbito por TB, incluindo pobreza, alcoolismo, drogadição, falta de moradia, tratamento irregular ou inadequado, multirresistência (MDR-TB), idade avançada e diagnóstico tardio da doença. (83) Além disso, a infecção por HIV também é considerada como fator relacionado ao aumento da morbimortalidade da TB em diferentes regiões do mundo. (78;84)

Foi relatado que diabetes mellito está ligado ao aumento do risco para mortalidade em pessoas com TB. (85-87)

Ser do sexo masculino eleva a taxa de mortalidade em comparação com o sexo feminino. (89-91)

Evidências mostraram que a presença de comorbidades têm uma associação significativa com a mortalidade intra hospitalar entre pacientes com TB. (77)

Um estudo de coorte desenvolvido no Brasil, constatou alta taxa de mortalidade durante a internação de pacientes com TB e a baciloscopia negativa foi considerada um preditor de mortalidade intra hospitalar. (91)

O consumo de bebidas alcólicas também foi descrito na literatura como preditor de risco aumentado para desfecho desfavorável para TB. (92) Dos estudos incluídos em uma revisão sistemática, 18% descreveram uma

correlação entre o consumo de bebidas alcóolicas e o aumento do risco de falha do tratamento para TB e óbito. (92)

Pesquisadores constataram que a mortalidade de pacientes idosos (>65 anos) atingiu 31%, enquanto que nos pacientes com menos de 65 anos a mortalidade foi de 6% ( $p < 0,001$ ). (77) Corroborando com outros estudos que a idade tem influência na mortalidade. (78;86;93)

Os parâmetros relacionados à caquexia, anemia e hipoalbuminemia permanecem associados à mortalidade na TB. (77)

A TB como principal causa de óbitos entre pacientes com HIV positivo já é reconhecido. (94-96) Lin et al concluíram que a coinfeção TB-HIV, foi em seu estudo, um dos fatores preditores mais importante. (97) Os autores também constataram que além da coinfeção TB-HIV, o abandono de tratamento, idade e gênero permanecem estatisticamente significativos. (94;97)

#### **1.1.6 Estado nutricional e a tuberculose**

O estado nutricional expressa o quanto o organismo está ou não em equilíbrio para manter sua composição e funções de forma adequada, no qual a ingestão e necessidades de nutrientes devem estar em harmonia. (98;99)

A ocorrência de desequilíbrios nutricionais contribui para o aumento da morbi-mortalidade, ou seja, a desnutrição predispõe uma variedade de complicações graves, como infecções, dificuldade de cicatrização de feridas, falência respiratória, redução da síntese de proteínas a nível hepático, insuficiência cardíaca, entre outras comorbidades. (100) Todavia, o sobrepeso e obesidade também são fatores de risco que contribuem para o agravamento da

saúde. Por isso o equilíbrio é a melhor solução para o organismo exercer suas funções de forma satisfatória. (101)

O objetivo de avaliar o estado nutricional é identificar pacientes em risco aumentado para desenvolver complicações relacionadas ao estado nutricional para que possam receber uma terapia nutricional eficaz e adequada. (101-103)

A subnutrição energético-protéica tem alta prevalência em adultos com TB/HIV piorando o perfil imunológico e aumentando a morbidade e mortalidade. Esse processo cursa com diminuição progressiva das reservas corporais de massa muscular e de gordura resultando em emagrecimento acentuado, diminuição devido à infecção da produção hepática de albumina, transferrina e aumento da produção de PCR. (104-105)

A relação da desnutrição com a TB, já bem documentada na literatura, causa distúrbios metabólicos e interfere na utilização e mobilização de nutrientes corporais, afetando o estado nutricional dos indivíduos. Todavia, os efeitos da desnutrição no indivíduo internado com TB pulmonar não estão bem evidenciados. (99;106)

### **1.1.7 Produtos finais de glicação avançada (AGEs)**

Os produtos finais de glicação avançada (AGEs) são formados através de reações de glicação não enzimática, tanto nos alimentos quanto endogenamente in vivo, também conhecida como reação de Maillard. Trata-se de uma vasta variedade de substâncias formadas a partir de interações

aminocarbonilo, entre lipídeos oxidados, açúcares redutores e proteínas, animofosfolipídeos de ácidos nucleicos. (22;107-108)

No organismo os principais AGEs formados e amplamente estudados são a carboximetil-lisina (CML), pentosidina e pirrilina, dímeros de glioxal e metilglioxal (MG), sendo o CML o mais abundante in vivo. (109-111)

Os AGEs dispõem de propriedades pró-oxidantes e pró-inflamatórias. (108-109)

O ponto de partida da via clássica da Reação de Maillard ocorre com a formação de uma base de Schiff instável, ocasionado pela consensação de um grupamento carbonila de um açúcar redutor, como a glicose, com um grupamento amina, proveniente do aminoácido lisina, um dos compostos mais propensos à reação. Na continuidade, a base de Schiff passa por rearranjos, tornando-se mais estável, formando o produto de Amadori, conhecido como *early Maillard reaction products (early MRPs)* ou produtos essenciais da reação de Maillard. Como exemplos de produtos de Amadori temos a hemoglobina glicosilada e a frutosamina. In vivo, uma vez formados os produtos de Amadori não há reversão. Os produtos de Amadori continuam com grupos carbonilos reativos capazes de se condensarem com grupos aminas primários constituindo produtos avançados de glicação de Maillard (AGEs). (109-111)

A formação de AGEs faz parte do organismo, entretanto, em níveis altos no sangue e tecidos podem ser nocivos. Os efeitos patológicos estão associados a capacidade de gerar estresse oxidativo e inflamação devido a ligação com receptores de membrana ou por ligação com proteínas corporais, modificando a estrutura e funções. (112-113)

Normalmente os AGEs são formados de forma muito lenta, mas contínuo e acumulam-se com o envelhecimento. Porém, condições adversas como hiperglicemia, inflamações e estresse oxidativo, intensificam sua produção. Por outro lado, proteínas com baixa rotação são bem mais propensas às modificações dos AGEs. (114)

A quantidade de proteínas, o grau de estresse oxidativo e o status da hiperglicemia, são cruciais na formação dos AGEs. As células intra e extracelulares são capazes de serem glicadas e oxidadas. (115)

A via de estresse carbonílico, mecanismo alternativo para formação de AGEs, o qual oxida lipídeos e/ou açúcares, cria compostos dicarbonílicos intermediários altamente reativos. A glicólise produz MG e glioxal, os quais interagem com aminoácidos formando AGEs. Tais compostos dicarbonílicos conseguem ser 20mil vezes mais reativos que a glicose, sendo também os principais intermediários no processo de formação de AGEs em alimentos e in vivo. (183;190) A formação de AGEs in vivo mobiliza neutrófilos, macrófagos e monócitos que por sua vez pós estímulo inflamatório produzem mieloperoxidase e a enzima NADPH oxidase, acarretando na formação de AGEs pela oxidação de aminoácidos. (109)

Os AGEs têm papel no envelhecimento e na perda da funcionalidade de tecidos que não são dependentes de insulina, mesmo havendo altas concentrações de glicose. Algumas patologias como aterosclerose e catarata são decorrentes de glicação de proteínas de longa duração contidos nesses tecidos. (116)

Os danos celulares podem ocorrer via mecanismo de modificação de estrutura intracelular, englobando a modificação na transcrição gênica,

comunicação de AGEs com proteínas de matriz extracelular, alterando a sinalização entre as moléculas da matriz e das células, provocando uma disfunção e finalmente transformando lipídeos e proteínas sanguíneos, que quando ligados à receptores específicos, permitem a produção de citocinas inflamatórias e fatores de crescimento. (109)

A principal fonte exógena de AGEs, os quais são componentes patogênicos com associação a indução e progressão de várias doenças crônicas, como diabetes mellitus, doença renal crônica, arterosclerose, processo de envelhecimento, estresse oxidativo e síndrome metabólica, é a dieta. (109)

Os produtos de Maillard, produtos de Amadori, assim como os intermediários de ambos são absorvidos pelo epitélio intestinal. (109) Estudos evidenciaram (111-113) que os AGEs dietéticos contribuem para uma grande dosagem corporal de AGEs. Cerca de 10% dos AGEs provenientes da dieta são absorvidos, sendo que 2/3 desse percentual são retidos pelo organismo e somente 1/3 é excretado pela urina em pessoas com função renal normal em até 48 horas. (109)

Os alimentos contém naturalmente AGEs e os processos de cocção como assar no forno em brasa, fritar, grelhar, tostar, acabam formando novos AGEs de forma mais acelerada. (112-115)

A reação é catalizada por fatores como temperatura elevada ( $>40^{\circ}\text{C}$ ), utilização de água com pH entre 0,4 a 0,7 na faixa de 6 a 8 (mais alcalina), umidade de 30% a 70% e a presença de íons metálicos de transição como Ferro ( $\text{Fe}^2$ ) e Cobre ( $\text{Cu}^2$ ). (190) Por outro lado, a composição química dos alimentos também contribuem para a velocidade da reação. Por exemplo, a

xilose é o açúcar redutor mais reativo, assim como a maltose e a frutose. Quanto aos aminoácidos, a lisina é 2 a 3 vezes mais reativa em relação aos demais aminoácidos por conta da presença do grupamento  $\alpha$  e  $\epsilon$ -amino na sua estrutura, seguido dos aminoácidos básicos e não polares como a fenilalanina, leucina, arginina, isoleucina e valina, e, pelos aminoácidos ácidos (ácido aspártico e ácido glutâmico) e menos reativo o aminoácido sulfurado cisteína. (116)

Quanto maior for o consumo de alimentos ricos em AGEs mais elevados são os níveis circulantes dos mesmos. Os AGEs dietéticos, em pessoas saudáveis, estão diretamente associados à concentração de AGEs circulantes (CML e MG), de marcadores do estresse oxidativo e de inflamação. (112-113) Quando há restrição dietética de AGEs ocorre uma diminuição de 30% a 40% dos níveis séricos de AGEs, em pessoas saudáveis. (115)

Em um estudo (112) foi constatado um consumo médio diário de 15000kU AGE/dia, visto que em casos de alta ingestão de carnes grelhadas e tostadas, alimentos gordurosos e alimentos processados, a quantidade chegou a 20000 kU AGE/dia. Indivíduos que mantinham uma ingestão rica vegetais e baixo consumo de carnes consumiam em média 7500kU AGE/dia.

A dificuldade é não se ter dados seguros sobre a ingestão de AGEs, porém, um estudo experimental (112) observou que uma redução da ingestão usual de Ages pode ser mensurada através da redução dos níveis de estresse oxidativo, redução da sensibilidade à insulina e da função renal de acordo com a idade.

De acordo com as informações atuais, aumento da ingestão de peixes, produtos lácteos desnatados, legumes, frutas, verduras e grãos integrais,

diminui significativamente a concentração de AGEs ingeridos. O uso de produtos ácidos nos alimentos no pré-preparo, como limão e vinagres, atenuam a formação de AGEs provenientes dos alimentos. Devido a isso, nota-se que tanto a composição dos alimentos quanto sua forma de preparo são fatores determinantes para a produção de novos AGEs. (112)

A Piridoxamina (Vitamina B6), é capaz de inibir a formação de AGEs, prevenindo a degradação dos intermediários da reação de Amadori, derivados das proteínas. Uma pesquisa com ratos diabéticos, a vitamina B6 foi capaz de diminuir a hiperlipidemia e ainda prevenir a formação de novos AGEs, além de captar o carbonil das reações de degradação da glicose e lipídeos. (115)

Sobre a composição corporal e níveis séricos de AGEs, mais especificamente do CML, Semba RD et al, averiguaram se havia associação entre CML sérico e a composição corporal de idosos, encontrando uma relação inersa entre massa corporal gorda e níveis séricos de CML. Este dado provê novas evidências epidemiológicas sobre a influencia da massa gorda no desenvolvimento de AGEs. (117)

Uma pesquisa experimental analisou os níveis preliminares de HMGB1, uma proteína nuclear não histona capaz de se ligar ao DNA, modulando a configuração cromossômica e no meio extracelular servindo como um padrão molecular relacionado a danos (DAMPs) ativando a resposta inflamatória inata, constatando que os AGEs provenientes dos alimentos são capazes de aumentar os níveis de HMGB1, apontando os AGEs como potenciais componentes capazes de modificar a transcrição das células eucariontes. (118)

Guo WA et al, avaliaram a resposta inflamatória e a função pulmonar em pacientes com pneumonia aspirativa com uma dieta rica em AGEs, o qual

evidenciou uma relação entre o aumento da resposta inflamatória pulmonar e altos níveis plasmáticos de AGEs ocasionando prejuízo na permeabilidade capilar dos pulmões devido aos efeitos pró-inflamatórios dos AGEs. (113)

Uma alta taxa de AGEs endógenos é reflexo do balanço cinético da taxa de formação/ingestão e taxa de degradação/excreção destes produtos. (107)

#### 1.1.7.1 Receptores dos produtos finais de glicação avançada (RAGEs)

O receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE), é uma proteína transmembrana que faz parte da superfamília das imunoglobulinas. (119)

Os RAGEs são receptores multiligantes expressos em diversos tipos de células (monócitos, macrófagos, linfócitos T, células endoteliais entre outras). (119)

Os ligantes para RAGE incluem AGEs, família S100 de proteínas, peptídeos  $\beta$  amilóides, HMGB1. A comunicação entre os RAGEs e seus ligantes é proporcionado e intermediado por uma cascata de fatores de transcrição do fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), resultando na produção aumentada de mediadores inflamatórios. (119)

O RAGE está presente em isoformas solúveis (sRAGE) formando por variantes do RAGE. Essas isoformas, as quais podem ser constituídas de duas formas, ou geradas por processamento alternativo do DNA (esRAGE), ou por clivagem proteolítica (cRAGE). (119)

O sRAGE é a isoforma solúvel expressa de maneira prevalente em tecidos saudáveis, apontando a possibilidade de haver outras funções além de

ligar-se aos AGEs. (120) Essas isoformas têm potencial para se tornarem inibidores naturais da sinalização ocasionada pela ligação dos AGEs com seus receptores celulares. (121)

É possível que o sRAGE seja um dos determinantes dos níveis circulantes de AGEs. (122) Podendo ser ateroprotetor por atrair os AGEs circulantes e dessa forma reduzindo a resposta inflamatória estimulada pela ligação dos AGEs ao receptor celular, coibindo a ativação do NF-kB. (115;122)

Em um estudo (123) é sugerido que o sRAGE seja um marcador de estresse inflamatório satisfatório, antes mesmo da elevação da PCR. Já Basta G et al, propõem que os níveis de hemoglobina glicada e PCR sejam indicativos dos níveis plasmáticos de sRAGE em indivíduos sem diabetes. (124) Os níveis de RAGE podem expor alterações no estado metabólico, em pessoas saudáveis, gerando contribuições futuras para possíveis alterações vasculares e diabéticas. (125)

Diversas pesquisas investigaram sobre a correlação entre os níveis plasmáticos de sRAGE e variações metabólicas em indivíduos obesos (121) e saudáveis (122;125), levando-os a constatar que o sRAGE é inversamente proporcional a glicemia de jejum, circunferência de quadril e Índice de Massa Corporal (IMC) (121-123;125), sendo os dois últimos considerados preditores independentes de sRAGE, principalmente em mulheres. Além disso, a expressão tecidual de RAGE pode ser reflexo dos níveis de sRAGE. (122)

Hagen I et al, estudaram a relação de sRAGE e a perda de peso em indivíduos obesos submetidos a dieta hipocalórica e após 24 semanas viram que os indivíduos que tiveram maior perda de peso obtiveram menor nível

basal de sRAGE, quando comparados com os indivíduos que apresentaram níveis mais altos. (121)

Um estudo (126) desenvolvido com pessoas europeias examinou a relação entre os níveis de sRAGE com determinantes genéticos, composição corporal e envelhecimento, constatando que os níveis de sRAGE foram significativamente baixos quanto maior era a idade, tanto em homens quanto em mulheres e observaram uma correlação significativa entre os níveis de sRAGE, massa magra e IMC.

#### 1.1.7.2 Papel dos AGEs e RAGEs em doenças pulmonares

Os pulmões têm intensa atividade oxidativa, por conta de intermediários reativos de oxigênio, tanto nas vias aéreas superiores quanto nas inferiores, como consequência das exposições a poluentes, estresse inflamatórios e tabagismo passivo e ativo. (127)

Os efeitos nocivos dos AGEs estão ligados à capacidade destes agentes modificarem propriedades funcionais e químicas das mais variadas estruturas biológicas, promovendo alterações morfofuncionais, estresse oxidativo e crescente expressão de mediadores inflamatórios como Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-1 (IL-1) e TNF- $\alpha$ . (110;114)

Inicialmente o RAGE foi extraído e sequenciado de um pulmão bovino. Estudos complementares confirmaram sua presença em pulmões de ratos, bovinos e humanos. Há pouco tempo a expressão de RAGE foi reconhecido em pneumócitos alveolares do tipo II, endotélio pulmonar e macrófagos

alveolares e seu crescimento foi confirmado em processos de inflamação pulmonar. (127)

A concentração de RAGE é elevada nos pulmões, porém torna-se o órgão mais susceptível as consequências adversas da ligação e ativação da via AGE/RAGE. (113)

O tabagismo e envelhecimento contribuem para o aumento da concentração de AGEs, além de serem fatores de risco para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Possivelmente, eles podem exercer um papel no desenvolvimento da DPOC, por conta da inflamação. (113)

Wu L et al, constataram níveis de AGEs e RAGE em tecido pulmonar no grupo com DPOC significativamente maiores do que no grupo controle. Esta relação faz contribuição para o desenvolvimento da DPOC de diversas formas, incluindo a destruição de vias aéreas, alveolar, produção de inflamação e citocinas. (114)

Morbini et al, investigaram a atuação do RAGE e de seus ligantes como uma nova rota inflamatória na doença pulmonar verificando que níveis baixos de RAGE são expressos quando no epitélio brônquico, nos pneumócitos tipo II, endotélio pulmonar e macrófagos encontram-se em condições normais e que em todas as condições patológicas relacionadas à inflamação e dano pulmonar ocorre o aumento desses níveis. (127)

O RAGE também foi expresso em taxas altas nos pneumócitos e epitélio das vias aéreas ligados aos infiltrados inflamatórios. Nos granulomas a expressão do RAGE também ocorreu em células inflamatórias. Quando o pulmão é saudável foi observado a expressão de RAGE e CML nos brônquios

ciliados e epitélio bronquiolar. (127) Quanto mais expresso o RAGE maior é o acúmulo de seus ligantes. (111)

No plasma e no exsudato alveolar contém o sRAGE e a administração endógena tem se mostrado negativa na ação pró-inflamatória mediada por RAGE. (127)

Um estudo experimental com pacientes com pneumonia aspirativa verificou-se o efeito de uma dieta rica em AGEs e sua influência na resposta inflamatória e a função pulmonar, reparou-se que a intensa atividade inflamatória pulmonar está relacionada com níveis de AGEs no sangue por causa da dieta, e esse aumento está ligado a injúria pulmonar grave, envolvendo o prejuízo da integridade alvéolo-capilar e piora do funcionamento pulmonar. Nessas situações, o que tornaria viável a redução de AGEs seria a administração do sRAGE, amenizando a inflamação desencadeada pela pneumonia aspirativa, juntamente com a restrição dietética dos AGEs e utilização de anticorpos anti-RAGE. (113)

Independente do estado pulmonar os sRAGE têm sua expressão com altos níveis. (113;118;126) A concentração de sRAGE tem servido como marcador da gravidade e estágio da DPOC, assim como da função pulmonar, visto que estão relacionados com diversos parâmetros da função pulmonar, como capacidade de difusão pulmonar de gás carbônico (CO<sub>2</sub>) e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) / capacidade vital (CV). (113;118;126)

Níveis baixos de sRAGE na fibrose pulmonar idiopática pode estar relacionados à gravidade da doença e têm conexão com a inflamação excessiva nas doenças respiratórias. (128-129)

### 1.1.7.3 Papel dos AGEs e seus receptores na tuberculose

A TB pulmonar ativa está sempre relacionada com um estado persistente ou transitório de imunodeficiência relativa. (130)

Uma pesquisa (131) verificou que a na infecção por Mtb, nos macrófagos e nas lesões pulmonares granulomatosas, existia uma grande quantidade de AGEs e MG, insinuando que os macrófagos são uma das principais fontes de AGEs na TB pulmonar ativa, com níveis significativamente aumentados durante a infecção. Além disso, os macrófagos executam a função de gerar resposta imune inata contra a infecção do bacilo da TB no trato respiratório. (131)

O MG é o produto fisiológico de algumas rotas metabólicas, dentre elas a glicólise anaeróbica e sua produção é estimulada com aumento das taxas de glicose ou pela carência de fosfato no citoplasma. Altos níveis de MG é capaz de alterar irreversivelmente resíduos de lisina e arginina por meio da formação de AGEs, ocasionando a formação de radicais de oxigênio e posteriormente ativação do NF-kB, liberar citocinas pró-inflamatórias e provocar a produção de TNF- $\alpha$ , o qual tem função importante na formação de granulomas. (131)

Níveis elevados de MG está juntamente ligado a elevada produção de AGEs em casos de hiperglicemia. (131) Estudo analisou que pacientes diabéticos apresentando hemoglobona glicada acima de 7% têm maior risco de desenvolver TB do que pacientes com glicemia controlada. (132) A relação entre a hiperglicemia não diabética e a sensibilidade ao Mtb não foi descrita adequadamente na literatura. (133)

A pesquisa de Podell BK et al (134), desenvolvidos em porcos guinea não diabéticos, estudaram o impacto que a hiperglicemia induzida pela dieta causava na gravidade da infecção por Mtb e o acúmulo de AGEs. Os resultados mostraram que os porcos não diabéticos alimentados com pequenas doses de sacarose, apresentaram hiperglicemia relacionada à infecção pelo Mtb, potencializando a gravidade da TB. O que mais chamou a atenção não foi o aumento da lesão pulmonar, nem da carga bacteriana, mas sim a disseminação pelo organismo da Mtb nesses animais, resultando em TB extrapulmonar mais grave e precoce, quando comparado aos porcos alimentados somente com água. Ademais, os alimentos com sacarose prolongaram a duração e a gravidade da hiperglicemia, comprovado pela formação e acúmulo tecidual e sérico de AGEs. (134)

Durante a inflamação pulmonar ocorre o aumento da expressão de RAGE, o qual é também expresso em pulmões saudáveis e com produção aumentada em pacientes com TB. Anteriormente, a expressão do RAGE foi encontrada nos pulmões de dois pacientes com TB, principalmente em células epiteliais e gigantes, tal como em pneumócitos reativos. (127)

van Zoelen MAD et al, estudaram em camundongos infectados pelo Mtb e com pouca concentração de RAGEs, o papel dos RAGEs na inflamação crônica que acompanha a TB pulmonar. Os pulmões dos camundongos infectados apresentaram um aumento na produção dos RAGEs nos mesmos lugares que os camundongos saudáveis. Além de níveis de citocinas pró-inflamatórias aumentados, assim como de IFN- $\gamma$ , de IL-6 e TNF- $\alpha$ , os quais executam funções importantes na regulação da resposta imune à TB e também estavam presentes em camundongos deficientes de RAGEs, os quais

obtiveram maior perda de peso e aumento da mortalidade, comparando-se com animais também infectados, mas com normalidade de RAGEs. Ao final do estudo foi visto que a deficiência de RAGE culminou no aumento da inflamação pulmonar, ao invés de reduzir, demonstrando que o RAGE possui um papel positivo na resposta do hospedeiro é essencial para o equilíbrio das reações inflamatórias na TB pulmonar. (130)

No estudo conduzido por Sim YS et al, que avaliou e comparou os níveis de sRAGE séricos e pleurais em pacientes com TB, câncer de pulmão e pneumonia, viram que os pacientes com TB tinham níveis aumentados de sRAGE se comparado com os pacientes com pneumonia e câncer de pulmão, levantando a hipótese de que os níveis de sRAGE podem estar ligados ao processo crônico de danos e inflamação pulmonar. (135-136)

Em um estudo caso-controle entre pacientes com TB pulmonar e pessoas saudáveis com o objetivo de avaliar os níveis de AGEs e sRAGE e a relação entre a ingestão alimentar e o estado nutricional, foi descoberto que os níveis de sRAGE foram maiores em pacientes com TB pulmonar do que nos controles saudáveis. Quanto aos casos que eram tabagistas, níveis mais baixos de sRAGE foram associados à perda de peso e mortalidade. Entretanto, não foi possível geral uma correlação entre os níveis séricos de CML e os níveis de CML na dieta. Além disso, não foi encontrado uma correlação significativa entre a alta prevalência de desnutrição nos casos de TB e os níveis de CML e sRAGE. Mesmo o CML ser o AGE predominante no plasma humano e ser altamente expresso em condições relacionadas a inflamação e a lesão pulmonar, não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de CML entre o grupo com TB e o grupo controle. (137)

Um estudo evidenciou que a sinalização HMGB1/RAGE pode ter função importante na patogênese e nas manifestações da doença em adultos não HIV com TB pulmonar ativa. Nessa pesquisa as expressões dos genes RAGE e HMGB1 correlacionaram-se de forma positiva com a gravidade clínica radiológica. (138)

### **1.1.8 Leptina e a tuberculose**

Em 1994, a leptina foi descoberta em modelos animais e estava associada à homeostase energética. Fazem parte da sua estrutura 167 aminoácidos transcritos do gene Ob, o qual é encontrado no cromossomo 7  $\alpha$  31. (139) A produção de leptina ocorre especialmente no tecido adiposo branco, com atuação sobre o hipotálamo, região cerebral encarregada do controle da fome e saciedade, mas pode ser produzida também em outros locais como ossos, cartilagens, placenta e músculos. (139)

O hipotálamo regula a reserva energética por meio da leptina, ou seja, quando há um crescimento do tecido adiposo, os adipócitos secretam maiores quantidades de leptina, a qual é liberada no sangue periférico, percorrendo o cérebro e ultrapassando a barreira hematoencefálica por difusão. Portanto, pode-se considerar a leptina como um importante mecanismo de sinalização do entre tecido adiposo e cérebro capaz de controlar o balanço energético promovendo ou não a ingestão de alimentos conforme a necessidade do metabolismo. (139-140)

A leptina além de controlar o balanço energético e a ingestão de alimentos, ainda exerce função imunológica e endócrina, sendo que na

obesidade seus níveis estão aumentados. Um estudo propôs que a anorexia em situações de inflamação crônica é mediado pela leptina. (141)

Não há uma relação bem definida entre a leptina e a TB pulmonar. Tem sido relatado diversos resultados conflitantes quanto aos níveis de leptina em pacientes com TB, os quais estão diminuídos (142-143) ou aumentados (144-145) ou inalterados (145).

Devido a resposta inflamatória do hospedeiro, os níveis de leptina podem variar entre altos e baixos em função da diminuição da gordura corporal na TB. Altas concentrações de leptina em pacientes com TB pode suprimir o apetite e desencadear a baixa ingestão alimentar, podendo ser um dos fatores contribuintes da perda de peso e síndrome consuptiva nesses pacientes. Por outro lado, as baixas concentrações de leptina conduzem a diminuição da imunidade e piora do desfecho da doença. Existem poucas pesquisas associando as concentrações corporais de leptina antes e após o tratamento da doença, e seus resultados prévios são contraditórios. (142;146)

Um estudo caso controle incluindo 25 pacientes com TB e 18 controles observou que nos pacientes com TB os níveis de leptina foram mais baixos no início do tratamento ( $1,66 \pm 1,68 \text{ ng/ml}$ ) quando comparado com resultados pós 6 meses de tratamento ( $3,16 \pm 3,81 \text{ ng/ml}$ ). Também foi constatado que pacientes com lesões pulmonares mais extensas apresentaram menores níveis de leptina e TNF- $\alpha$ , concluindo que a expressão de leptina é reduzida na TB e proporcionando uma piora na recuperação das lesões pulmonares, além de uma maior vulnerabilidade à infecções. (142)

Um estudo caso-controle avaliou 35 pacientes com TB pulmonar ativa e 35 pessoas saudáveis, identificou níveis significativamente reduzidos de leptina

e TNF- $\alpha$  em pacientes com TB em comparação com os controles saudáveis. Observou-se também que mesmo as mulheres apresentando níveis séricos de leptina estatisticamente mais altos que os homens, os níveis de leptina permaneceram baixos em pacientes com TB quando comparado com o grupo controle, possivelmente reflexo do estágio de desnutrição de aproximadamente 40%. (2)

## 2 JUSTIFICATIVA

A síndrome consuptiva é reconhecida há longo prazo como uma característica da TB. As citocinas pró-inflamatórias foram consideradas por muito tempo como as candidatas iniciais como agentes causadores das alterações metabólicas que eventualmente resultam na síndrome consuptiva. Entretanto, evidências de tal ligação são incompletas. Na busca de outros mediadores, a leptina surgiu como uma nova candidata. Vários resultados conflitantes têm sido relatados para os níveis de leptina em pacientes com TB: aumentados, diminuídos ou inalterados.

O receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE) também tem sido associado com a perda de peso em pacientes com TB. Além disso, um estudo demonstrou que o RAGE estava associado com mortalidade aumentada nesses pacientes. Entretanto, a maioria dos estudos com o RAGE na TB são em modelos experimentais.

Assim, esse estudo se justifica pela importância do conhecimento do papel desses agentes (leptina, AGEs e RAGE) nos pacientes com TB. Ainda, pouco se sabe sobre a existência de correlação entre os mesmos.

### **3 OBJETIVO**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a associação entre leptina e AGE/RAGE em pacientes com TB ativa.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

3.2.1. Avaliar a associação entre os níveis de leptina, AGE e RAGE e o emagrecimento em pacientes com TB ativa.

3.2.2. Avaliar a associação entre os níveis de leptina, AGE e RAGE e a mortalidade em pacientes com TB ativa.

## REFERÊNCIAS

- (1) Schwenk A, Macallan DC. Tuberculosis, malnutrition and wasting [Internet]. Vol. 3, Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. Curr Opin Clin Nutr Metab Care; 2000 [cited 2021 Feb 14]. p. 285–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10929675/>
- (2) Skupien EC, Lazzari TK, Coutinho SE, Silva DR. The relation between leptin and inflammatory markers with respiratory and peripheral muscle strength in tuberculosis: A case–control study. Clin Respir J [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2021 Feb 14];12(11):2559–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30180300/>
- (3) Schwenk A, Hodgson L, Rayner CFJ, Griffin GE, Macallan DC. Leptin and energy metabolism in pulmonary tuberculosis. Am J Clin Nutr [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2021 Feb 14];77(2):392–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12540399/>
- (4) Van Crevel R, Karyadi E, Netea MG, Verhoef H, Nelwan RHH, West CE, et al. Decreased plasma leptin concentrations in tuberculosis patients are associated with wasting and inflammation. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2002 [cited 2021 Feb 14];87(2):758–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11836317/>

- (5) Buyukoglan H, Gulmez I, Kelestimur F, Kart L, Oymak FS, Demir R, et al. Leptin levels in various manifestations of pulmonary tuberculosis. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2007 [cited 2021 Feb 14];2007. Available from: [/pmc/articles/PMC1804295/](#)
- (6) Yüksel I, Şencan M, Dökmetaş HS, Dökmetaş I, Ataseven H, Yöner Ö. The relation between serum leptin levels and body fat mass in patients with active lung tuberculosis. *Endocr Res* [Internet]. 2003 [cited 2021 Feb 14];29(3):257–64. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1081/ERC-120025033>
- (7) Da Silva LF, Skupien EC, Lazzari TK, Holler SR, De Almeida EGC, Zampieri LR, et al. Advanced glycation end products (AGE) and receptor for AGE (RAGE) in patients with active tuberculosis, and their relationship between food intake and nutritional status. *PLoS One* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2021 Feb 14];14(3). Available from: [/pmc/articles/PMC6417785/](#)
- (8) Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced Glycation End Products: Sparking the Development of Diabetic Vascular Injury. *Circulation* [Internet]. 2006 Aug 8 [cited 2018 Sep 1];114(6):597–605. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16894049>
- (9) Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: A review [Internet]. Vol. 44, *Diabetologia*. *Diabetologia*; 2001 [cited

2021 Feb 14]. p. 129–46. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11270668/>

- (10) Wittkowski H, Sturrock A, Van Zoelen MAD, Viemann D, Van Der Poll T, Hoidal JR, et al. Neutrophil-derived S100A12 in acute lung injury and respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* [Internet]. 2007 [cited 2021 Feb 14];35(5):1369–75. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17414728/>
- (11) Uchida T, Shirasawa M, Ware LB, Kojima K, Hata Y, Makita K, et al. Receptor for advanced glycation end-products is a marker of type I cell injury in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2006 May 1 [cited 2021 Feb 14];173(9):1008–15. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16456142/>
- (12) Morbini P, Villa C, Campo I, Zorzetto M, Inghilleri S, Luisetti M. The receptor for advanced glycation end products and its ligands: A new inflammatory pathway in lung disease? *Mod Pathol* [Internet]. 2006 Nov 4 [cited 2021 Feb 14];19(11):1437–45. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16941014/>
- (13) Cheng C, Tsuneyama K, Kominami R, Shinohara H, Sakurai S, Yonekura H, et al. Expression profiling of endogenous secretory receptor for advanced glycation end products in human organs. *Mod*

Pathol [Internet]. 2005 Oct [cited 2021 Feb 14];18(10):1385–96.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15933755/>

- (14) Sociedade Bíblica do Brasil. A Bíblia Da Mulher: leitura, devocional, estudo. 2ª ed. Barueri, SP ed. 2010.
- (15) OMS. Global Tuberculosis Report 2019. Disponibilizado em: [apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf).
- (16) World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: WHO; 2019 [citado em 15 fev 2020]. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?Wua=1>.
- (17) Ministério da Saúde. Disponibilizado em: [http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11045&Itemid=674](http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=11045&Itemid=674) 18-8-2020
- (18) Ministério da Saúde. Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública. Disponibilizado em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/brasil\\_livre\\_tuberculose\\_plano\\_nacional.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/brasil_livre_tuberculose_plano_nacional.pdf). 18-08-2020

- (19) Bonini EH, Massabni AC. Estudo do perfil epidemiológico da tuberculose em Araraquara, SP, no período 2012 – 2017. Revista Brasileira Multidisciplinar 2020; vol: 23 nº22, p. 107-123.
- (20) ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. WHO treatment guidelines for drug resistant tuberculosis, 2016 update. October 2016 revision. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639eng.pdf;jsessionid=FC8D03A39743D8BA63EFDAF2A9EFE213?sequence=1>. Acesso em: 28 mai 2019.
- (21) Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Número especial, Mar. 2020. Disponibilizado em: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/Boletimtuberculosis-2020-marcas--1-.pdf> Acesso em: 28/05/2020
- (22) Ministério da Saúde. Secretatia da Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Volume 49. Mar. 2018. Disponibilizado em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/26/2018-009.pdf> Acesso em: 30/05/2020
- (23) Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Panorama epidemiológico da coinfeção TB-HIV no Brasil 2019. Volume 50. Set. 2019. Disponibilizado em:

[https://prceu.usp.br/wpcontent/uploads/2020/10/2019-Ministerio-da-Saudeboletim\\_tuberculose\\_-HIV.pdf](https://prceu.usp.br/wpcontent/uploads/2020/10/2019-Ministerio-da-Saudeboletim_tuberculose_-HIV.pdf) Acesso em: 01/06/2020

- (24) Ministério da Saúde. Secretatia da Vigilância em Saúde. Informe Epidemiológico: Tuberculose 2019 Programa Estadual de Controle da Tuberculose – PECT/RS Centro Estadual de Vigilância em Saúde Hospital Sanatório Partenon. Abr. 2019. Disponibilizado em: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/carga20190551/28115140-informetb2019.pdf> Acessado em: 01/06/2020
- (25) SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO RIO GRANDE DO SUL. CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DIVISÃO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. PROGRAMA ESTADUAL DE CONTROLE DA TUBERCULOSE. Dez. 2010 Disponibilizado em: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/201703/03114037-plano-estadual-de-combate-a-tuberculose.pdf> Acessado em: 01/06/2020.
- (26) SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO RIO GRANDE DO SUL. CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. INFORME EPIDEMIOLÓGICO: TUBERCULOSE 2018. Disponibilizado em: <https://www.cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/201803/19134327-informe-epidemiologico-tuberculose-2018.pdf> Acessado em: 01/06/2020.
- (27) Secretaria Municipal da Saúde. Prefeitura Municipal de Porto Alegre. Relatório anual de gestão – 2014. Tuberculose em Poa. Disponibilizado

em:[http://proweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/sms/usu\\_doc/rag\\_2014.pdf](http://proweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/sms/usu_doc/rag_2014.pdf) Acessado em: 01/06/2020

- (28) Ministério da Saúde. Manual de Recomendação para controle da Tuberculose no Brasil. 2ª ed. Brasília – DF. 2019. Disponibilizado em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_recomendacoes\\_controle\\_tuberculose\\_brasil\\_2\\_ed.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf) Acessado em: 01/06/2020
- (29) Barbosa EL. Análise da coinfeção TB/HIV como fator de desenvolvimento da tuberculose multidroga resistente: uma revisão sistemática. Antônio Levino, editor. Rev Pan-Amaz Saude 2015; vol:4, p. 57-66
- (30) UNAIDS. Disponibilizado em: <https://unaids.org.br/> Acessado em: 02/06/2020
- (31) WHO. The global plan to stop TB 2011-2015. 2011. Disponibilizado em: [http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/tb\\_globalplantostoptb2011-2015.pdf](http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/tb_globalplantostoptb2011-2015.pdf)
- (32) Seiscento M. Tuberculose em Situações Especiais: HIV, Diabetes Mellitus e Insuficiência Renal. Pulmão 2012; vol:21, p. 23-26.

- (33) Barbosa IR. Estudo epidemiológico da coinfeção tuberculose-HIV no nordeste do Brasil. Íris do Céu Clara Costa, editor. Rev Patol Trop 2015; vol:43, p. 27-38.
- (34) Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Panorama epidemiológico da coinfeção TB-HIV no Brasil 2019. Volume 50. Set. 2019. Disponibilizado em: <https://prceu.usp.br/repositorio/panorama-epidemiologico-da-coinfeccao-tb-hiv-no-brasil-2019/> Acessado em: 02/06/2020
- (35) Odone A, Amadasi S, White RG, Cohen T, Grant AD, Houben RMGJ. The impact of antiretroviral therapy on mortality in HIV positive people during tuberculosis treatment: a systematic review and meta-analysis. PloS One. 2014; 9(11): e112017.
- (36) Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A, et al. Timing of Initiation of Antiretroviral Drugs during Tuberculosis Therapy. N Engl J Med. 25 fev 2010; 362(8): 697–706.
- (37) Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. N Engl J Med. 20 out 2011; 365(16): 1471–81.
- (38) Pathmanathan I, Pasipamire M, Pals S, Dokubo EK, Preko P, Ao T, et al. High uptake of antiretroviral therapy among HIV-positive TB patients

receiving co-located services in Swaziland. PLoS ONE. 16 maio 2018; 13(5): e0196831.

- (39) Kaung Nyunt KK, Han WW, Satyanarayana S, Isaakidis P, Hone S, Khaing AA, et al. Factors associated with death and loss to follow-up in children on antiretroviral care in Mingalardon Specialist Hospital, Myanmar, 2006–2016. PLoS ONE. 5 abr 2018; 13(4): e0195435.
  
- (40) Kaplan R, Hermans S, Caldwell J, Jennings K, Bekker L-G, Wood R. HIV and TB co-infection in the ART era: CD4 count distributions and TB case fatality in Cape Town. BMC Infect Dis. 31 jul 2018; 18(1): 356.
  
- (41) Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coinfecção TB HIV no Brasil: panorama epidemiológico e atividades colaborativas. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
  
- (42) Silva JRLe. O ressurgimento da tuberculose e o impacto do estudo da imunopatogenia pulmonar. Neio Boéchat, editor. J Bras Pneumol 2004; vol:30, p. 478-84.
  
- (43) Kaufmann SH, McMichael AJ. Annulling a dangerous liaison: vaccination strategies against AIDS and tuberculosis. Nature Medicine 2005; vol: 11, p. 33-44.

- (44) Russell DG. Who puts the tubercle in tuberculosis? Nat Rev Microbiol. 2007; vol: 5, p. 39-47.
- (45) Bermudez LE, Goodman J. Mycobacterium tuberculosis invades and replicates within type II alveolar cells. Infect Immun 1996 Apr;64(4):1400-6.
- (46) Lima Filho MT. Patogenia da tuberculose. 1993; vol:19, p. 11-18.
- (47) Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. J Bras Pneumol 2004; vol:30, p. 1-86.
- (48) Miranda SM, Breiman A, Allan S, Deknuydt F, Altare F. The tuberculous granuloma: an unsuccessful host defence mechanism providing a safety shelter for the bacteria? Clin Dev Immunol . 2012.
- (49) Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Nota Técnica Nº 66/CGPNI/DEVEP/SVS/MS. 2006. Disponibilizado em:  
[http://www.sbp.com.br/img/Nota%20tecnica2\\_%20Dose\\_BCG\\_26%2005%202006%20FINAL%202.1.pdf](http://www.sbp.com.br/img/Nota%20tecnica2_%20Dose_BCG_26%2005%202006%20FINAL%202.1.pdf)

- (50) Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin PT, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol* 2009 Oct;35(10):1018-48.
- (51) Ministério da Saúde. Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias. Secretaria de Vigilância em Saúde, editor. 2015; p. 145-326
- (52) Ministério da Saúde. Disponibilizado em: [http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11045&Itemid=674](http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=11045&Itemid=674). 15-1-2015.
- (53) Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med*. 2010;363(11):1005-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907847>.
- (54) Lawn SD, Nicol MP. Xpert MTB/RIF assay: development, evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance. *Future Microbiol*. 2011;6(9):1067-82. Erratum in: *Future Microbiol*. 2012;7(8):1024. <https://doi.org/10.2217/fmb.11.84>
- (55) Chang K, Lu W, Wang J, Zhang K, Jia S, Li F, et al. Rapid and effective diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance with Xpert MTB/ RIF assay: a meta-analysis. *J Infect*. 2012;64(6):580-8. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.02.012>

- (56) Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, Michael JS, Gotuzzo E, Tahirli R, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet*. 2011;377(9776):1495-505. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60438-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60438-8)
- (57) Carriquiry G, Otero L, González-Lagos E, Zamudio C, Sánchez E, Nabeta P, et al. A diagnostic accuracy study of Xpert MTB/RIF in HIV-positive patients with high clinical suspicion of pulmonary tuberculosis in Lima, Peru. *PLoS One*. 2012;7(9):e44626. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044626>
- (58) Yoon C, Cattamanchi A, Davis JL, Worodria W, den Boon S, Kalema N, et al. Impact of Xpert MTB/RIF testing on tuberculosis management and outcomes in hospitalized patients in Uganda. *PLoS One*. 2012;7(11):e48599. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048599>
- (59) Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; [cited 2016 Aug 22]. Portaria MS no. 48 de 10 de setembro de 2013. Available from: [http://www.bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2013/prt0048\\_10\\_09\\_2013.html](http://www.bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2013/prt0048_10_09_2013.html).

- (60) Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Recomendações sobre o diagnóstico da tuberculose por meio do teste rápido molecular para tuberculose: nota informativa no. 9. Brasília: Ministério da Saúde; 2014
- (61) World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014.
- (62) Durovni B, Saraceni V, Van Den Hof S, Trajman A, Cordeiro-Santos M, Cavalcante S, et al. Impact of replacing smear microscopy with Xpert MTB/RIF for diagnosing tuberculosis in Brazil: a steppedwedge cluster-randomized trial. *PLoS Med.* 2014;11(12):e1001766. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001766>
- (63) da Silva Antunes R, Pinto M, Trajman A. Patient cost for the diagnosis of tuberculosis in Brazil: comparison of Xpert MTB/RIF and smear microscopy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(5):547-51. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0637>
- (64) Pinto M, Trajman A, Steffen R, Entringer AP. Cost analysis of nucleic acid amplification for diagnosing pulmonary tuberculosis, within the context of the Brazilian Unified Health Care System. *J Bras Pneumol.* 2015;41(6):536-8. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562015000004524>

- (65) Junior JBS. II Concenso Brasileiro de Tuberculose - Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. Tuberculose - Guia de Vigilância epidemiológica. J Bras Pneumol 2004; vol: 30, p. 57-85.
- (66) McAdams HP, Erasmus J, Winter JA. Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis. Radiol Clin North Am 1995 Jul;33(4):655-78.
- (67) Silva DR, Mello FCdeQ, Migliori GB. Série Tuberculose 2020. J Bras Pneumol. 2020;46(2):e20200027.
- (68) Hijjar MA, Procópio MJ, Freitas LM, Guedes R, Bethlme EP. Epidemiologia da tuberculose: importância no mundo, no Brasil e no Rio de Janeiro. Pulmão 2005; vol:14, p. 310-14.
- (69) Lonnroth K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis: prospects for control. Semin Respir Crit Care Med 2008 Oct;29(5):481-91.
- (70) Menzies R, Rocher I, Vissandjee B. Factors associated with compliance in treatment of tuberculosis. Tuber Lung Dis 1993 Feb;74(1):32-7.
- (71) Natal S, Valente J, Guerhardt G, enna ML. Modelo de predição para o abandono do tratamento da tuberculose pulmonar. Boletim de Pneumologia Sanitária 1999; vol:7, p. 65-78.

- (72) Rabahi MF, Rodrigues AB, Queiroz de MF, de Almeida Netto JC, Kritski AL. Noncompliance with tuberculosis treatment by patients at a tuberculosis and AIDS reference hospital in midwestern Brazil. *Braz J Infect Dis* 2002 Apr;6(2):63-73.
- (73) Szklo A, Mello FC, Guerra RL, Dorman SE, Muzy-de-Souza GR, Conde MB. Alternative anti-tuberculosis regimen including ofloxacin for the treatment of patients with hepatic injury. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007 Jul;11(7):775-80.
- (74) Dooley KE, Tang T, Golub JE, Dorman SE, Cronin W. Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg* 2009 Apr;80(4):634-9.
- (75) Leite AA, Barros RA, Branco BP, Carneiro SD, Andrade Filho AT, Facundo MK. Tuberculose e diabete melito: 40 casos observados no Hospital Universitário Lauro Wanderley. *Pulmão* 1999; vol:8, p. 365-67.
- (76) Getahum B, Ameni G, Biadgilign S, Medhin G. Mortality and associated risk factors in a cohort of tuberculosis patients treated under DOTS programme in Addis Ababa, Ethiopia. *BCM Infectious Diseases* 2011; vol:11, p. 1-8.

- (77) Vasantha M, Gopi PG, Subramani R. Survival of tuberculosis patients treated under DOTS in a rural Tuberculosis Unit (TU), south India. *Indian J Tuberc* 2008 Apr;55(2):64-9.
- (78) de Almeida CPB, Ziegelmann PK, Couban R, Wang L, Busse JW, Silva DR. Predictors of In-Hospital Mortality among Patients with Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *SCIENTIFIC REPORTS*. 2018 Apr;(8):1-8.
- (79) Hansel, N. N., Merriman, B., Haponik, E. F. & Diette, G. B. Hospitalizations for tuberculosis in the United States in 2000: predictors of in-hospital mortality. *Chest* 126(4), 1079–1086 (2004).
- (80) Hansel, N. N., Wu, A. W., Chang, B. & Diette, G. B. Quality of life in tuberculosis: patient and provider perspectives. *Qual Life Res* 13(3), 639–652 (2004).
- (81) Rao, V. K., Iademarco, E. P., Fraser, V. J. & Kollef, M. H. The impact of comorbidity on mortality following in-hospital diagnosis of tuberculosis. *Chest* 114(5), 1244–1252 (1998).
- (82) Singleton, L. et al. Long-term hospitalization for tuberculosis control. Experience with a medical-psychosocial inpatient unit. *JAMA* 278(10), 838–842 (1997).

- (83) Greenaway, C. et al. Delay in diagnosis among hospitalized patients with active tuberculosis—predictors and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 165(7), 927–933 (2002).
- (84) Chung-Delgado, K., Guillen-Bravo, S., Revilla-Montag, A. & Bernabe-Ortiz, A. Mortality among MDR-TB cases: comparison with drug-susceptible tuberculosis and associated factors. *PLoS One* 10(3), e0119332 (2015).
- (85) Lubart, E., Lidgi, M., Leibovitz, A., Rabinovitz, C. & Segal, R. Mortality of patients hospitalized for active tuberculosis in Israel. *Isr Med Assoc J* 9(12), 870–873 (2007).
- (86) Alavi-Naini, R., Moghtaderi, A., Metanat, M., Mohammadi, M. & Zabetian, M. Factors associated with mortality in tuberculosis patients. *J Res Med Sci* 18(1), 52–55 (2013).
- (87) Faurholt-Jepsen, D. et al. Diabetes is a strong predictor of mortality during tuberculosis treatment: a prospective cohort study among tuberculosis patients from Mwanza, Tanzania. *Trop Med Int Health* 18(7), 822–829 (2013).
- (88) Workneh, M. H., Bjune, G. A. & Yimer, S. A. Diabetes mellitus is associated with increased mortality during tuberculosis treatment: a

prospective cohort study among tuberculosis patients in South-Eastern Amahra Region, Ethiopia. *Infect Dis Poverty* 5(1), 22 (2016).

- (89) Holmes, C. B., Hausler, H. & Nunn, P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2(2), 96–104 (1998).
- (90) Weiss, M. G., Sommerfeld, J. & Uplekar, M. W. Social and cultural dimensions of gender and tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 12(7), 829–830 (2008).
- (91) Silva, D. R., Menegotto, D. M., Schulz, L. F., Gazzana, M. B. & Dalcin, P. T. Factors associated with mortality in hospitalized patients with newly diagnosed tuberculosis. *Lung* 188(1), 33–41 (2010).
- (92) Ragan EJ, Kleinman MB, Sweigart B, Gnatienco N, Parry CD, Horsburgh CR, LaValley MP, Myers B, Jacobson KR. The impact of alcohol use on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020 January 01; 24(1): 73–82.
- (93) Reed, G. W. et al. Impact of diabetes and smoking on mortality in tuberculosis. *PLoS One* 8(2), e58044 (2013).
- (94) de Albuquerque MFPM, Batistal JAL, Ximenes RAdeA, Carvalho MS, Diniz GTN, Rodrigues LC. Risk factors associated with death in patients

who initiate treatment for tuberculosis after two different follow-up periods. *Rev Bras Epidemiol* 2009; 12(4): 513-22.

- (95) Elliott AM, Halwiindi B, Hayes RJ, Luo N, Mwinga AG, Tembo G, et al. The impact of human immunodeficiency virus on mortality of patients treated for tuberculosis in a cohort study in Zambia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89(1): 78-82.
- (96) Manosuthi W, Chottanapand S, Thongyen S, Chaovavanich A, and Sungkanuparph S. Survival Rate and Risk Factors of Mortality Among HIV/Tuberculosis-Coinfected Patients With and Without Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43(1): 42-6.
- (97) Lin, S. M. et al. Predictive factors for mortality among non-HIV-infected patients with pulmonary tuberculosis and respiratory failure. *Int J Tuberc Lung Dis* 13(3), 335–340 (2009).
- (98) Kim H-J, Lee C-H, hin S. The impact of nutrition deficit on mortality of in patients with pulmonary tuberculosis. Lee JH, Kim YW, Chung HS, Han SK, Shim Y-S, Kim DK, editors. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; vol: 14, p. 79-85.
- (99) Anjos LA. [Body mass index (body mass/body height-2) as indicator of nutritional status in adults: review of the literature]. *Rev Saude Publica* 1992 Dec;26(6):431-6.

- (100) McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ* 1994 Apr 9;308(6934):945-8.
- (101) Jeejeebhoy KN. Nutritional assessment. *Clin Nutr* 1998; vol:2, p. 347-69.
- (102) Baxter YC, Waitzberg DL, Peres G. Métodos não-convencionais; estudo dietético e medida da qualidade de vida. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. 3ª ed. 2000. p. 305-19.
- (103) Smith LC, Mullen JL. Nutritional assessment and indication for nutritional support. *Surg Clin North Am* 1991; vol: 3, p. 449-57.
- (104) McMahon MM, Bistrrian BR. The physiology of nutritional assessment and therapy in protein-calorie malnutrition. *Dis Mon* 1990 Jul;36(7):373-417.
- (105) Ministério da Saúde. Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS. Revisão da definição nacional do caso de AIDS em adultos. Brasília. 1992; p. 2-5.
- (106) Albuquerque MDM, Ximenes RAA. Análise do índice de massa corporal em pacientes co-infectados pela tuberculose. XV Congresso de Iniciação Científica da UFPE. 2007; p. 1-4.

- (107) Poulsen MW, Hedegaard RV, Andersen JM, de Courten B, Bügel S, Nielsen J, Skibsted LH, Dragsted LO. Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. *Food Chem Toxicol.* 2013 Oct (60):10-37.
- (108) Shibao J, Bastos DHM. Produtos da reação de Maillard em alimentos: implicações para a saúde. *Rev. Nutr., Campinas*, 2011 nov./dez. 24(6): 895-904.
- (109) Naik AL, Rajan MG, Manjrekar PA, Shenoy MT, Shreelata S, Srikantiah RM, Hegde A. Effect of DOTS Treatment on Vitamin D Levels in Pulmonary Tuberculosis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2017 Apr, vol-11(4): BC18-BC22.
- (110) Barbosa JHP, Oliveira SL, Seara LT. Produtos de glicação avançada dietéticos e as complicações crônicas do diabetes. *Rev.Nutr.Campinas.* 2009 jan/fev 22(1): 113-124.
- (111) Chao PC, Huang CN, Hsu CC, Yin MC, Guo YR. Association of dietary AGEs with circulating AGEs, glycated LDL, IL-1 $\alpha$  and MCP-1 levels in type 2 diabetic patients. *Eur J Nutr.* 2010 Oct;49(7):429-34.
- (112) Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, Yong A, Striker G, Vlassara H. Advanced Glycation End Products in Foods and a

- Practical Guide to Their Reduction in the Diet. *J Am Diet Assoc.* 2010 (110): 911-916.
- (113) Guo WA, Davidson BA, Ottosen J, Ohtake PJ, Raghavendran K, Mullan BA, Dayton MT, Knight III PR. Effect of high advanced glycation end-product diet on pulmonary inflammatory response and pulmonary function following gastric aspiration. *Shock.* 2012 (38) 6: 677-684.
- (114) Wu L, Ma L, Nicholson LF, Black PN. Advanced glycation end products and its receptor (RAGE) are increased in patients with COPD. *Respir Med.* 2011 Mar;105(3): 329-36.
- (115) Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation.* 2006 Aug 8;114(6): 597-605.
- (116) Shibao J, Bastos DHM. Produtos da reação de Maillard em alimentos: implicações para a saúde. *Rev. Nutr., Campinas,* 2011 nov./dez. 24(6): 895-904.
- (117) Semba RD, Arab L, Sun K, Nicklett EJ, Ferrucci L. Fat Mass Is Inversely Associated with Serum Carbpxymethyl-Lisine, An Advanced Glycation End Product, in Adults. *J Nutr.* 2011 Sep;141(9):1726-30.

- (118) Bartling B, Fuchs C, Somoza V, Niemann B, Silber RE, Simm A. Lung level of HMBG1 is elevated in response to advanced glycation end product-enriched food in vivo. *Mol Nutr Food Res*. 2007 Apr; 51(4): 479-487.
- (119) Oliveira MIA, de Souza EM, Pedrosa FO, Réa RR; Alves ASC, Picheth G, Rego FGM. RAGE receptor and its soluble isoforms in diabetes mellitus complications. *J Bras Patol Med Lab*. 2013 Apr; 49 (2): 97-108.
- (120) Hofmann MA, Drury S, Fu C, Qu W, Taguchi A, et al. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell* 1999; 97:889–901.
- (121) Hagen I, Schulte DM, Müller N, Martinsen J, Türk K, Hedderich J, Schreiber S, Laudes M. Soluble receptor for advanced glycation end products as a potential biomarker to predict weight loss and improvement of insulin sensitivity by a very low calorie diet of obese human subjects. *Cytokine*. 2015 Jun; 73(2): 265-269.
- (122) Yamagishi S, Adachi H, Nakamura K, Matsui T, Jinnouchi Y, Takenaka K, Takeuchi M, Enomoto M, Furuki K, Hino A, Shigeto Y, Imaizumi T. Positive association between serum levels of advanced glycation end products and the soluble form of receptor for advanced glycation end products in nondiabetic subjects. *Metabolism*. 2006 Sep;55(9):1227-31.

- (123) Davis KE, Prasad C, Vijayagopal P, Juma S, Imrha V. Serum soluble receptor for advanced glycation end products correlates inversely with measures of adiposity in young adults. *Nutr Res.* 2014 Jun; 34(6): 478-485.
- (124) Basta G, Sironi AM, Lazzerini G, Del Turco S, Buzzigoli E, Casolaro A, Natali A, Ferrannini E, Gastaldelli A. Circulating soluble receptor for advanced glycation end products is inversely associated with glycemic control and S100A12 protein. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov; 91(11):4628-34.
- (125) Norata GD, Garlaschelli K, Grigore L, Tibolla G, Raselli S, Redaelli L, Buccianti G, Catapano AL. Circulating soluble receptor for advanced glycation end products is inversely associated with body mass index and waist/hip ratio in the general population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009 Feb;19(2):129-34.
- (126) Prakash J, Pichchadze G, Trofimov S, Livshits G. Age and genetic determinants of variation of circulating levels of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) in the general human population. *Mech Ageing Dev.* 2015 Jan;145:18-25.
- (127) Morbini P, Villa C, Campo I, Zorzetto M, Inghilleri S, Luisetti M. The receptor for advanced glycation end products and its ligands: a new

inflammatory pathway in lung disease? *Mod Pathol.* 2006 Nov;19(11):1437-45.

- (128) Lui G, Wong CK, Ip Margaret , Chu YJ, Yung IMH, Cheung CSK, Zheng L, Lam JSY, Wong KT , Sin WWY, Choi KW, Lee N. HMGB1/RAGE Signaling and Pro-Inflammatory Cytokine Responses in Non-HIV Adults with Active Pulmonary Tuberculosis. *PLoS One.* 2016; 11(7): e0159132.
- (129) Manichaikul A, Sun L, Borczuk AC, Onengut-Gumuscu S, Farber EA, Mathai SK, Zhang W, Raghu G, Kaufman JD, Hinckley-Stukovsky KD, Kawut SM, Jelic S, Liu W, Fingerlin TE, Schwartz DA, Sell JL, Rich SS, Barr RG, Lederer DJ. Plasma Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017 May;14(5):628-635.
- (130) van Zoelen MAD, Wieland CW, van der Windt GJW, Florquin S, Nawroth PP, Bierhaus A, van der Poll T. Receptor for advanced glycation end products is protective during murine tuberculosis. *Molecular Immunology.* 52 (2012) 183– 189.
- (131) Rachman H, Kim N, Ulrichs T, Baumann S, Pradl L, Eddine AN, Bild M, Rother M, Kuban RJ, Lee JS, Hurwitz R, Brinkmann V, Kosmiadi GA, Kaufmann SHE. Critical Role of Methylglyoxal and AGE in Mycobacteria-Induced Macrophage Apoptosis and Activation. *PLoS ONE.* 2006. 1(1): e29.

- (132) Leung CC, Lam TH, Chan WM, Yew WW, Ho KS, et al. Diabetic Control and Risk of Tuberculosis: A Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2008 (167):1486–1494.
- (133) Harries AD, Murray MB, Jeon CY, Ottmani SE, Lonnroth K, et al. Defining the research agenda to reduce the joint burden of disease from diabetes mellitus and tuberculosis. *Trop Med Int Health.* 2010 (15): 659–663.
- (134) Podell BK, Ackart DF, Kirk NM, Eck SP, Bell C, Bell C, Barasaba RJ. Non-diabetic hyperglycemia exacerbates disease severity in *Mycobacterium tuberculosis* infected guinea pigs. *PLoS One.* 2012; 7(10): e46824.
- (135) Sim YS, Kim DG, Shin TR. The diagnostic utility and tendency of the soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in exudative pleural effusion. *J Thorac Dis.* 2016 Jul; 8(7): 1731–1737.
- (136) Berrocal-Almanza LC, Goyal S, Hussain A, Klassert TE, Driesch D, Grozdanovic Z, Sumanlatha G, Ahmed N, Valluri V, Conrad ML, Dittrich N, Schumann RR, Lala B, Slevogt H. S100A12 is up-regulated in pulmonary tuberculosis and predicts the extent of alveolar infiltration on chest radiography: an observational study. *Sci Rep.* 2016; 6: 31798.

- (137) Silva LF, Skupien EC, Lazzari TK, Holler SR, Almeida EGC, Zampieri LR, Coutinho SE, Andrades M, Silva DR. Advanced glycation end products (AGE) and receptor for AGE (RAGE) in patients with active tuberculosis, and their relationship between food intake and nutritional status. *PLoS One*. 2019 Mar 14;14(3):e0213991.
- (138) Lui G, Wong CK, Ip M, Chu YJ, Yung IM, Cheung CS et al. HMGB1/RAGE Signaling and Pro-Inflammatory Cytokine Responses in Non-HIV Adults with Active Pulmonary Tuberculosis. *PLoS One* 2016; 11(7):e0159132.
- (139) Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998 Mar 7;351(9104):737-42.
- (140) Guyton AC, Hall JE, Junior AM, Neto JC, et al. *Tratado de fisiologia médica*. 11, 871-873. 2006.
- (141) Buyukoglan H. Leptin levels in various manifestations of pulmonary tuberculosis. *Mediators of Inflammation* 2007[64859], 1-6. 2014.
- (142) Buyukoglan H. Leptin levels in various manifestations of pulmonary tuberculosis. *Mediators of Inflammation* 2007[64859], 1-6. 2014.
- (143) van CR, Karyadi E, Netea MG, Verhoef H, Nelwan RH, West CE, et al. Decreased plasma leptin concentrations in tuberculosis patients are

associated with wasting and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Feb;87(2):758-63.

- (144) Cakir B, Yonem A, Guler S, Odabasi E, Demirbas B, Gursoy G, et al. Relation of leptin and tumor necrosis factor alpha to body weight changes in patients with pulmonary tuberculosis. *Horm Res* 1999;52(6):279-83.
- (145) Yuksel I, Sencan M, Dokmetas HS, Dokmetas I, Ataseven H, Yonem O. The relation between serum leptin levels and body fat mass in patients with active lung tuberculosis. *Endocr Res* 2003 Aug;29(3):257-64.
- (146) Schwenk A, Hodgson L, Rayner CF, Griffin GE, Macallan DC. Leptin and energy metabolism in pulmonary tuberculosis. *Am J Clin Nutr* 2003 Feb;77(2):392-8.
- (147) Cordero P, Campion J, Milagro FI, Goyenechea E, Steemburgo T, Javierre BM, et al. Leptin and TNF-alpha promoter methylation levels measured by MSP could predict the response to a low-calorie diet. *J Physiol Biochem* 2011 Sep;67(3):463-70

#### 4 ARTIGO

**Title:** Relation between leptin and advanced glycation end products (AGE) and receptor for AGE (RAGE) in patients with active tuberculosis.

**Authors:** Tássia Kirchmann Lazzari<sup>1</sup>, Erika Cavalheiro<sup>1</sup>, Sandra Eugênia Coutinho<sup>1</sup>, Livia Fontes da Silva<sup>1</sup>, Denise Rossato Silva<sup>1,2,3</sup>.

**Institutions:**

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>2</sup>Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>3</sup>Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.

**Corresponding author:** Denise Rossato Silva. 2350 Ramiro Barcelos Street, 2° floor, Room 2050, Porto Alegre, RS – Postal code: 90.035-003. Phone: +55 51 33598241 Fax: +55 51 33598000. Email: denise.rossato@terra.com.br

## ABSTRACT

**Introduction:** The pathogenesis of consumptive syndrome of tuberculosis (TB) is largely unknown. Leptin concentrations may be high because of the host's inflammatory response, contributing to weight loss in TB patients. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is also associated with weight loss in TB patients and is related to enhanced mortality. The objective of this study was to evaluate the association between leptin and AGE/RAGE. **Methods:** Case-control study. Leptin, AGE (carboxymethyl lysine, CML) and soluble RAGE (sRAGE) were measured from blood samples by Elisa. **Results:** We included in the study 34 tuberculosis (TB) patients and 34 controls. We found an inverse correlation between serum leptin levels and sRAGE, only in cases ( $r = -0.609$ ,  $p < 0.0001$ ). sRAGE levels were lower in TB patients who died as compared with patients who survive ( $21.90 \pm 4.24$  pg/mL vs  $66.14 \pm 29.49$  pg/mL;  $p=0.045$ ). Leptin levels were higher in TB patients who died as compared with patients who survive ( $14.11 [7.48-14.11]$  ng/mL vs  $3.08 [0.54-6.34]$  ng/mL;  $p=0.028$ ). **Conclusions:** We identified lower sRAGE levels and higher leptin levels in TB patients who died as compared with patients who survive. In addition, an inverse and significant correlation between serum leptin and sRAGE levels was demonstrated. Future studies, with a larger sample size and in different settings, including not only hospitalized patients, are needed to confirm these findings.

**Keywords:** tuberculosis; leptin; advanced glycation end products; receptor for advanced glycation end products; RAGE; carboxymethyl lysine.

## INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) is an infectious disease with a high worldwide rate of morbidity and mortality. The consumptive nature of TB is related to anorexia and metabolic alterations, whose pathogenesis is largely unknown. Inflammatory cytokines are initially suggested as causative agents, but there is not enough evidence (1).

In the last decades, leptin emerged as a candidate for mediating metabolic changes related to the consumptive syndrome of TB. It may be involved in the interaction between immune response and the nutritional status in TB. Low leptin concentrations due to decreased body fat may be associated with decrease immunity and worse disease outcome. In addition, leptin concentrations may be high because of the host's inflammatory response, suppressing appetite and contributing to weight loss in TB patients (2–6).

The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is also associated with weight loss in TB patients (7). AGEs are a diverse group of irreversible products resulting from glycation between reducing sugars and amino groups in proteins, lipids, and nucleic acids (8,9). RAGE is expressed in normal lungs, at low levels, and becomes upregulated during inflammation and infection (10–13). One study demonstrated that RAGE is higher in TB patients than in controls, and is related to enhanced mortality (7).

The aim of this study was to evaluate the association between leptin and AGE/RAGE in patients with TB and controls.

## **METHODS**

### **Study design and location**

We conducted a prospective case-control study in a tertiary care, university-affiliated hospital (Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA). TB patients were recruited at HCPA inpatient's units, and the control group consisted of volunteers recruited in the same hospital, matched for sex and age in a 1:1 matching ratio. The Ethics Committee at HCPA approved the study number 110580/140044), and all subjects gave written informed consent to participate.

### **Patients and data collection**

Patients with TB diagnosis, older than 18 years, who agreed to participate, were included in the study. Patients with extrapulmonary TB, and those who had been on pulmonary TB treatment for more than 3 days, and patients and controls with diabetes, previous TB and pregnant women were excluded from the study.

After signing informed written consent enrolled subjects were interviewed using a standardized questionnaire. Demographic and clinical data were recorded. The results of the main diagnostic tests performed were also recorded, as well as the outcome of hospitalization (discharge or death). The diagnosis of pulmonary TB was based on consensus criteria (14).

### **Laboratory tests**

Blood sample was collected after an overnight fast, centrifuged and frozen at -80°C. Leptin, CML, and RAGE were measured by Elisa, according to the manufacturer's instructions (leptin: Linco Research, St. Charles, MO; CML: OxiSelect N-epsilon-(Carboxymethyl) Lysine [Cell Biolabs Inc, San Diego, CA]; RAGE: Human RAGE Quantikine [R&D Systems Inc., Minneapolis, MN]).

### **Statistical analysis**

Data analysis was performed using IBM SPSS Statistics for Windows, version 22.0 (Armonk, NY, IBM Corp). Data were presented as number of cases, mean  $\pm$  standard deviation (SD), or median with interquartile range (IQR). Shapiro-Wilk test was used for testing normality. Categorical comparisons were carried out by chi-square test (McNemar). Continuous variables were compared using the paired *t*-test or Wilcoxon test. Pearson's (or Spearman's when indicated) correlations was performed to evaluate for potential relationships. A two-sided *p* value  $\leq 0.05$  was considered significant for all analyses. The sample size was calculated based on the expected correlation between sRAGE and leptin levels of 0.50. Considering a confidence level of 95% and a power of 80%, we estimated a sample of at least 29 individuals per group.

## RESULTS

During the study period, 34 TB patients and 34 controls met the inclusion criteria and were included in the analysis. Table 1 shows the comparison between cases and controls. White race was more common among controls than in cases (82.4% vs 52.9%,  $p=0.01$ ). HIV positivity was more frequent in cases as compared with controls (41.2 vs 8.8,  $p=0.002$ ). TB cases had a lower BMI than controls ( $19.6 \pm 3.6$  vs  $27.0 \pm 5.1$ ,  $p<0.0001$ ). There was no statistically significant difference in CML, sRAGE and leptin levels between cases and controls.

Table 2 shows the correlations between leptin, CML, and sRAGE. We found an inverse correlation between serum leptin levels and sRAGE, only in cases ( $r = -0.609$ ,  $p < 0.0001$ ).

Among TB cases, sRAGE, CML and leptin levels were not different between patients who lost weight and those who did not. sRAGE levels were lower in TB patients who died as compared with patients who survive ( $21.90 \pm 4.24$  pg/mL vs  $66.14 \pm 29.49$  pg/mL;  $p=0.045$ ). Leptin levels were higher in TB patients who died as compared with patients who survive ( $14.11 [7.48-14.11]$  ng/mL vs  $3.08 [0.54-6.34]$  ng/mL;  $p=0.028$ ). There was no difference in CML levels between survivors and non-survivors.

## DISCUSSION

In this case-control study, we aimed to evaluate the association between leptin and AGE/RAGE in patients with TB and controls. We identified lower sRAGE levels in TB patients who died as compared with patients who survive. Also, leptin levels were higher among TB patients non-survivors than in survivors. In addition, we found an inverse and significant correlation between serum leptin and sRAGE levels, in TB cases.

RAGE is a receptor that is involved in pulmonary inflammation and infection. It is expressed at low levels in normal lung and is upregulated during conditions associated with inflammation, lung damage, and infection (10–13). In the present study, we found lower sRAGE levels in TB patients who died. In a study conducted in murine models, van Zoelen et al demonstrated that RAGE deficient mice displayed more body weight loss and enhanced mortality (15). In a previous case-controls study (7), lower sRAGE levels were also associated with mortality.

Leptin is an adipokine initially implicated in the regulation of food intake and body weight (16). In TB, due to decreased body fat, leptin concentrations may be low; however, high leptin levels were also described as a result of the host's inflammatory response (3–6). It has also an important role in the modulation of innate and adaptive immune responses, and the levels of expression of leptin in serum are increased after acute inflammation (16). In our study, TB patients non-survivors had higher leptin levels as compared with survivors. Elevated leptin levels have already been observed in association with mortality from other diseases (17,18). In an investigation with older adults, high leptin levels are predictive of cardiovascular mortality (18). High leptin levels nearly doubled overall mortality in males (17).

We demonstrated, in TB patients, an inverse and significant correlation between serum leptin and sRAGE levels. This association between leptin and RAGE was previously demonstrated in a type 2 diabetes mouse model. In this study, the authors showed that the leptin activity can inhibit RAGE expression in  $\beta$ -cells (19).

This study has some methodological limitations. First, the investigation was done in a single center, and the results may thus not apply to other settings. Second, only hospitalized patients were included in the study, probably more severe TB cases. In spite of these concerns, the strength of the present study is that it is the first study to demonstrate the correlation between serum leptin and sRAGE levels in TB patients, and also the first one to show higher leptin levels in TB patients who died.

In conclusion, in this study we identified lower sRAGE levels and higher leptin levels in TB patients who died as compared with patients who survive. In addition, an inverse and significant correlation between serum leptin and sRAGE levels was demonstrated. Future studies, with a larger sample size and in different settings, including not only hospitalized patients, are needed to confirm these findings.

**REFERENCES**

1. Schwenk A, Macallan DC. Tuberculosis, malnutrition and wasting [Internet]. Vol. 3, Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*; 2000 [cited 2021 Feb 14]. p. 285–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10929675/>
2. Skupien EC, Lazzari TK, Coutinho SE, Silva DR. The relation between leptin and inflammatory markers with respiratory and peripheral muscle strength in tuberculosis: A case–control study. *Clin Respir J* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2021 Feb 14];12(11):2559–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30180300/>
3. Schwenk A, Hodgson L, Rayner CFJ, Griffin GE, Macallan DC. Leptin and energy metabolism in pulmonary tuberculosis. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2021 Feb 14];77(2):392–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12540399/>
4. Van Crevel R, Karyadi E, Netea MG, Verhoef H, Nelwan RHH, West CE, et al. Decreased plasma leptin concentrations in tuberculosis patients are associated with wasting and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2002 [cited 2021 Feb 14];87(2):758–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11836317/>
5. Buyukoglan H, Gulmez I, Kelestimur F, Kart L, Oymak FS, Demir R, et al. Leptin levels in various manifestations of pulmonary tuberculosis. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2007 [cited 2021 Feb 14];2007. Available from: </pmc/articles/PMC1804295/>
6. Yüksel I, Şencan M, Dökmetaş HS, Dökmetaş I, Ataseven H, Yöner Ö. The relation between serum leptin levels and body fat mass in patients with active

- lung tuberculosis. *Endocr Res* [Internet]. 2003 [cited 2021 Feb 14];29(3):257–64. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1081/ERC-120025033>
7. Da Silva LF, Skupien EC, Lazzari TK, Holler SR, De Almeida EGC, Zampieri LR, et al. Advanced glycation end products (AGE) and receptor for AGE (RAGE) in patients with active tuberculosis, and their relationship between food intake and nutritional status. *PLoS One* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2021 Feb 14];14(3). Available from: </pmc/articles/PMC6417785/>
  8. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced Glycation End Products: Sparking the Development of Diabetic Vascular Injury. *Circulation* [Internet]. 2006 Aug 8 [cited 2018 Sep 1];114(6):597–605. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16894049>
  9. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: A review [Internet]. Vol. 44, *Diabetologia*. *Diabetologia*; 2001 [cited 2021 Feb 14]. p. 129–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11270668/>
  10. Wittkowski H, Sturrock A, Van Zoelen MAD, Viemann D, Van Der Poll T, Hoidal JR, et al. Neutrophil-derived S100A12 in acute lung injury and respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* [Internet]. 2007 [cited 2021 Feb 14];35(5):1369–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17414728/>
  11. Uchida T, Shirasawa M, Ware LB, Kojima K, Hata Y, Makita K, et al. Receptor for advanced glycation end-products is a marker of type I cell injury in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2006 May 1 [cited 2021 Feb 14];173(9):1008–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16456142/>
  12. Morbini P, Villa C, Campo I, Zorzetto M, Inghilleri S, Luisetti M. The receptor for advanced glycation end products and its ligands: A new inflammatory

- pathway in lung disease? *Mod Pathol* [Internet]. 2006 Nov 4 [cited 2021 Feb 14];19(11):1437–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16941014/>
13. Cheng C, Tsuneyama K, Kominami R, Shinohara H, Sakurai S, Yonekura H, et al. Expression profiling of endogenous secretory receptor for advanced glycation end products in human organs. *Mod Pathol* [Internet]. 2005 Oct [cited 2021 Feb 14];18(10):1385–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15933755/>
  14. Conde MB, Melo FAF de, Marques AMC, Cardoso NC, Pinheiro VGF, Dalcin P de TR, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2009 Oct [cited 2019 Oct 21];35(10):1018–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19918635>
  15. van Zoelen MAD, Wieland CW, van der Windt GJW, Florquin S, Nawroth PP, Bierhaus A, et al. Receptor for advanced glycation end products is protective during murine tuberculosis. *Mol Immunol* [Internet]. 2012 Oct [cited 2021 Feb 14];52(3–4):183–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22698798/>
  16. Iikuni N, Kwan Lam Q, Lu L, Matarese G, Cava A. Leptin and Inflammation. *Curr Immunol Rev*. 2008;4(2):70–9.
  17. Amrock SM, Weitzman M. Effect of increased leptin and C-reactive protein levels on mortality: Results from the national health and nutrition examination survey. *Atherosclerosis* [Internet]. 2014;236(1):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.009>
  18. Batsis JA, Sahakyan KR, Singh P, Bartels SJ, Somers VK, Lopez-Jimenez F. Leptin, adiposity, and mortality: Results from the national health and nutrition examination survey III, 1988 to 1994. *Mayo Clin Proc* [Internet].

2015;90(4):481–91. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.01.023>

19. Han D, Yamamoto Y, Munesue S, Motoyoshi S, Saito H, Win MTT, et al. Induction of receptor for advanced glycation end products by insufficient leptin action triggers pancreatic  $\beta$ -cell failure in type 2 diabetes. *Genes to Cells*. 2013;18(4):302–14.

**Table 1. Comparison between cases and controls.**

<b>Variables</b>	<b>Cases</b>	<b>Controls</b>	<b>p value</b>
	<b>n=34</b>	<b>n=34</b>	
Male sex, n (%)	23 (67.6)	23 (67.6)	-
Age (years), mean $\pm$ SD	36.7 $\pm$ 16.3	37.7 $\pm$ 15.7	0.786
White race, n (%)	18 (52.9)	28 (82.4)	0.01
Current smoking, n (%)	21 (61.8)	15 (44.1)	0.145
Alcohol abuse, n (%)	13 (38.2)	6 (17.6)	0.059
Drug use, n (%)	13 (38.2)	7 (20.6)	0.110
HIV positive, n (%)	14 (41.2)	3 (8.8)	0.002
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean $\pm$ SD	19.6 $\pm$ 3.6	27.0 $\pm$ 5.1	<0.0001
Serum CML ( $\mu$ g/ $\mu$ L), median (IQR)	0.06 (0.03-0.10)	0.07 (0.03-0.14)	0.453
sRAGE (pg/mL), mean $\pm$ SD	63.5 $\pm$ 30.5	57.5 $\pm$ 24.0	0.366
Leptin (ng/mL), median (IQR)	3.30 (0.55-6.68)	4.41 (1.81-7.54)	0.105

SD: standard deviation. HIV: human immunodeficiency syndrome. BMI: body mass index. CML: carboxymethyl lysine. IQR: interquartile range. sRAGE: soluble receptor of advanced glycation end products.

**Table 2. Bivariate correlations with leptin, CML and sRAGE in TB patients and controls.**

	<b>Cases</b>		<b>Controls</b>	
	<b>Leptin</b>		<b>Leptin</b>	
	<b>r</b>	<b>p Value</b>	<b>r</b>	<b>p Value</b>
<b>CML</b>	0.265	0.129	-0.057	0.751
<b>sRAGE</b>	-0.609	<0.0001	-0.055	0.755

CML: carboxymethyl lysine. sRAGE: soluble receptor of advanced glycation end products.

## 5 CONCLUSÃO

Em conclusão, neste estudo identificamos níveis mais baixos de sRAGE e níveis mais altos de leptina em pacientes com TB que morreram em comparação com pacientes que sobreviveram. Além disso, foi demonstrada uma correlação inversa e significativa entre os níveis de leptina sérica e sRAGE. Estudos futuros, com amostra maior e em diferentes cenários, incluindo não apenas pacientes hospitalizados, são necessários para confirmar esses achados.

## **6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Pacientes com TB tiveram menores níveis de sRAGE e níveis mais altos de leptina em comparação com os controles. Além disso, o sRAGE é capaz exercer influências sobre manifestações clínicas e desfechos da doença. Estudos futuros com maior tamanho de amostra são necessários para confirmar esses achados. Além da necessidade de mais pesquisas com enfoque em outras vias de sinalização ligantes/RAGE com o intuito de melhorar a compreensão dos processos envolvidos na imunopatogenia da TB.