

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós Graduação em Ciências Pneumológicas

Dissertação de Mestrado

Efeito dos produtos finais de glicação avançada (AGEs) da dieta em parâmetros  
nutricionais e inflamatórios em pacientes com tuberculose ativa

Raquel dos Reis Brum

Porto Alegre, 2019

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós Graduação em Ciências Pneumológicas

Efeito dos produtos finais de glicação avançada (AGEs) da dieta em parâmetros  
nutricionais e inflamatórios em pacientes com tuberculose ativa

Raquel dos Reis Brum

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em  
Ciências Pneumológicas, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul , Programa de  
Pós Graduação em Ciências Pneumológicas.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dra Denise Rossato Silva

Porto Alegre, 2019

## Catálogo FAMED/HCPA

### CIP - Catalogação na Publicação

Brum, Raquel dos Reis  
Efeito dos produtos finais de glicação avançada  
(AGEs) da dieta em parâmetros nutricionais e  
inflamatórios em pacientes com tuberculose ativa /  
Raquel dos Reis Brum. -- 2018.  
60 f.  
Orientadora: Denise Rossato Silva.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre,  
BR-RS, 2018.

1. AGES. 2. Carboximetil lisina. 3. produtos finais  
de glicação avançada. 4. tuberculose. I. Rossato  
Silva, Denise, orient. II. Título.

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente à Deus, que me deu coragem para vencer  
todas as dificuldades.

À minha mãe, meu anjo da guarda e melhor amiga, que me incentivou  
incansavelmente, garantindo que eu conseguisse concluir esse trabalho. Tu és minha  
fortaleza!

À meu querido pai (*in memoriam*), amigo, confidente e grande incentivador do  
meu crescimento pessoal e profissional. Infelizmente nos faltou tempo, tu partiste tão  
repentinamente e me deixou sem chão no meio desta jornada. Sua ausência dói nesse  
momento tão importante da minha vida. Queria o mesmo abraço apertado que recebi ao  
ingressar no mestrado. Pai, tu vives em mim e estará em mim, a cada batida do meu  
coração, até o dia do nosso reencontro. Essa conquista é nossa!!

Ao meu irmão, Bruno, por dividir desde sempre, os momentos tristes e felizes da  
vida.

Ao meu namorado, Jackson, pela paciência e carinho, é muito bom poder  
comemorar esta etapa ao seu lado.

## AGRADECIMENTOS

À meus pais Tolredo (*in memoriam*) e Yolanda, pelo conforto do abraço e pela  
certeza do apoio.

Ao meu irmão, Bruno, por acreditar que eu conseguiria vencer todos os  
obstáculos.

À minha professora orientadora Denise Rossato Silva, pela amizade e  
compreensão, só foi possível concluir este trabalho graças a tua confiança. Obrigada!!

Às minhas colegas, e amigas de trabalho, em especial Luciane, Bruna e Isis, que  
acreditaram valer a pena se sobrecarregar para que eu pudesse concluir mais um sonho.

À minha grande amiga, Gabrielle, que despertou em mim o desejo de explorar  
no mundo da pesquisa. Obrigada pelo incentivo.

Ao meu namorado Jackson, que esteve comigo antes e durante esta caminhada.

À minha segunda família, Carolina, Márcia, Alice e Deonísio, obrigada pelo amor e  
apoio, sem o carinho de vocês eu não chegaria aqui.

Às colegas do grupo de pesquisa, Érika, Tássia e Lívia, pela parceria.

À todos, muito obrigada!!

## SUMÁRIO

1. REVISÃO DA LITERATURA.....	9
1.1. Tuberculose.....	9
1.1.1. Definição.....	9
1.1.2. Epidemiologia.....	10
1.1.2.1. Epidemiologia no Mundo.....	10
1.1.2.2. Epidemiologia no Brasil.....	11
1.1.2.3. Epidemiologia no Rio Grande do Sul e em Porto Alegre.....	12
1.1.3. Patogênese.....	14
1.1.4. Diagnóstico.....	16
1.1.4.1. Sinais e Sintomas.....	17
1.1.4.2. Diagnóstico Microbiológico.....	18
1.1.4.3. Diagnóstico por Imagem.....	20
1.1.5. Tratamento da Tuberculose.....	21
1.1.5.1. Esquema básico de tratamento.....	21
1.1.6. Estado Nutricional na TB.....	22
1.1.7. Produtos finais de glicação avançada.....	25
1.1.8. Receptor dos produtos finais de glicação avançada.....	29
1.1.9. A relação entre o consumo de AGEs da dieta (dAGEs), CML (dCML) e TB.....	30
2. JUSTIFICATIVA.....	33
3. OBJETIVOS.....	34
3.1. GERAL:.....	34
3.2. ESPECÍFICOS:.....	34
3.2.1. Avaliar os níveis de CML da dieta, em pacientes com TB ativa, com e sem desnutrição.....	34
3.2.2. Estimar a ingestão de CML dietética em pacientes com TB ativa.....	34
3.2.3. Avaliar a influência dos níveis de CML da dieta no estado nutricional de pacientes com tuberculose ativa.....	34
4. REFERÊNCIAS.....	35
5. ARTIGO EM INGLÊS:.....	44
6. CONCLUSÕES.....	59
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	60

## LISTA DE ABREVIATURAS

AGES = Produtos finais de glicação avançada

BAAR = Bacilo Álcool-Ácido Resistente

BK = Bacilo de Koch

CMB = Circunferência do músculo do braço

CML= Carboxi-metil-lisina

CRS = Coordenadorias Regionais de Saúde

DM = Diabetes Mellitus

DPE = Desnutrição proteico-energética

DPOC = Doença pulmonar obstrutiva crônica

EN = Estado nutricional

esRAGE = Forma endógena do receptor de produtos finais de glicação avançada

HIV = Vírus da imunodeficiência adquirida

IAM = Infarto Agudo do Miocárdio

IL= Interleucina

IMC = Índice de Massa Corporal

INF- $\gamma$  = Interferon  $\gamma$

iNOS = Enzima óxido nítrico sintetase induzida

IRC = Insuficiência Renal Crônica

MG = Metilglioxal

*Mtb* = *Mycobacterium tuberculosis*

MUST = *Malnutrition Universal Screening Tool*

NF- $\kappa$ B = Fator nuclear  $\kappa$ B

NO = Óxido nítrico

OMS = Organização Mundial da Saúde

PCR = Proteína C Reativa

PPD = *Purified Protein Derivative* (derivado proteico purificado [teste de Mantoux])

PNCT = Plano Nacional de Controle de Tuberculose

RAGE = Receptor de produtos finais de glicação avançada RNIs = Intermediários reativos de nitrogênio

sRAGE = Forma solúvel do receptor de produtos finais de glicação avançada

SBPT = Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

SINAN = Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SR = Sintomático Respiratório

TB = Tuberculose

TDO = Tratamento Diretamente Observado

TGF  $\beta$  = Fator  $\beta$  transformador do crescimento

TNF $\alpha$ /  $\beta$  = Fator de necrose tumoral  $\alpha$ /  $\beta$

TS = Teste de Sensibilidade



## 1. REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1. Tuberculose

#### 1.1.1. Definição

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa grave, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), também conhecido como bacilo de Koch (BK). Ficou conhecida no século XIX, ao ser responsável pela morte de centenas de milhares de pessoas. Em meados do século XX, nos países desenvolvidos houve uma acentuada redução da incidência e mortalidade relacionada à doença. Porém, a TB só ganhou notoriedade em consequência da epidemia de infecções pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), que ocasionou o aumento do número de casos de tuberculose resistente aos medicamentos e a concentração da TB em populações mais vulneráveis (2). Nos últimos anos, o aparecimento de cepas multirresistentes colocou a TB novamente em destaque entre as doenças infecto-contagiosas (2).

A doença apresenta algumas características marcantes como: longo período de latência entre a infecção inicial e a apresentação clínica da doença, e preferência pelos pulmões (1), embora também possa acometer outros órgãos do corpo como: ossos, rins, sistema circulatório, articulações, sistema nervoso central e sistema linfático (3).

A transmissão do *Mtb* se dá preferencialmente pela via aérea, através da eliminação de bacilos no ambiente, expelidos pelos aerossóis oriundos da tosse, espirro ou fala do doente com TB ativa de vias respiratórias (3).

O termo bacilífero refere-se a pessoas com TB pulmonar ou laríngea que têm baciloscopia positiva no escarro. Estima-se que a pessoa que apresenta esse quadro pode infectar de 10 a 15 pessoas da sua comunidade num período de um ano (2).

A maioria das pessoas infectadas pela TB é assintomática, o que chamamos de TB latente. Neste caso, a doença é contida pelo sistema imune, e a pessoa infectada não desenvolve as características clínicas da doença (3).

Quando o sistema imune não é capaz de conter a infecção, chamamos de TB ativa, que pode ocorrer a qualquer momento após a infecção. A taxa de conversão do estado latente para a TB ativa está em torno de 5% a 10% em uma população saudável, mas este percentual pode subir para cerca de 50% em pessoas com comprometimento grave do sistema imunológico (4).

O curso da doença depende da influência do sistema imune do hospedeiro no combate à infecção causada pelo *Mtb*, algumas doenças como: a coinfeção pelo vírus HIV, idade, doença renal crônica, neoplasias, diabetes melito (DM) e desnutrição, podem predispor ao desenvolvimento da TB (4).

A TB, apesar de ser uma doença tratável e curável, segue sendo considerada um problema global de saúde pública e os principais fatores que contribuem para isso são: a falta de adesão dos pacientes aos esquemas terapêuticos disponíveis, o aparecimento de cepas de TB multiresistentes, que são definidas pela resistência aos fármacos isoniazida e rifampicina; e a coinfeção com o vírus HIV, visto que a TB é a principal causa de morte entre os pacientes HIV (2).

### 1.1.2.Epidemiologia

#### 1.1.2.1.Epidemiologia no Mundo

A TB é uma doença de impacto global, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), e é a doença infecciosa de agente único que mais mata no mundo, superando o HIV (5). Em 2017, 10 milhões de pessoas adoeceram com TB e 1,6 milhões morreram da

doença (incluindo 0,3 milhões entre pessoas com HIV) (1). Mais de 95% dos casos e mortes ocorrem em países em desenvolvimento. Em 2017, a maior incidência de novos casos de TB ocorreu nas regiões do Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental, com 62% dos novos casos, seguido da região africana, com 25% dos novos casos. Um milhão de crianças (0–14 anos de idade) adoeceram com TB e 230 mil crianças (incluindo crianças com TB associada ao HIV) morreram da doença em 2017. (1)

#### 1.1.2.2.Epidemiologia no Brasil

Em 2014, em consonância com a Estratégia pelo Fim da TB da Organização Mundial da Saúde, o Ministério da Saúde (MS), por meio da Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da TB (CGPNCT), lançou o Plano Nacional pelo Fim da TB como Problema de Saúde Pública (Plano Nacional). O plano apresenta como metas reduzir os coeficientes de incidência da doença para menos de 10 casos e de mortalidade para menos de um óbito a cada 100 mil habitantes até 2035 (6).

As estratégias de enfrentamento estão organizadas em três pilares: prevenção e cuidado integrado centrados na pessoa com TB; políticas arrojadas e sistema de apoio; intensificação da pesquisa e inovação (6).

Entre 2016 e 2017, foram diagnosticados 69 mil casos de TB e cerca de 4,5 mil óbitos pela doença. De acordo com a nova classificação da OMS 2016 – 2020, o Brasil ocupa a 20ª posição na lista dos 30 países prioritários para TB e a 19ª posição na lista de dos 30 países prioritários para TB-HIV (6). O País tem destaque, ainda, por sua participação no BRICS (bloco formado por Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul), cujos países somam cerca de 50% dos casos de TB no mundo e mobilizam mais de 90% dos recursos necessários para as ações de controle da TB por meio de fontes domésticas de financiamento (6).

Conforme o boletim informativo, publicado em 2018, no ano passado foram notificados 69.569 casos novos de TB. Nesse mesmo ano, o coeficiente de incidência foi igual a 33,5 casos/100 mil hab. No período de 2008 a 2017, esse coeficiente apresentou queda média anual de 1,6% (3). Em 2016, foram registrados 4.426 óbitos por TB, resultando em um coeficiente de mortalidade igual a 2,1 óbitos/100 mil hab., que apresentou queda média anual de 2,0% de 2007 a 2016. A distribuição de ambos os indicadores foi heterogênea por regiões, UFs e capitais (4).

Entre as regiões, em 2017, o coeficiente de incidência variou de 20,0 casos/100 mil hab. (Centro-Oeste) a 42,7 casos/100 mil hab. (Norte). Quanto aos estados, nesse mesmo ano, os maiores coeficientes de incidência foram registrados no Amazonas (74,1/100 mil hab.), no Rio de Janeiro (63,5/100 mil hab.) e em Pernambuco (46,0/100 mil hab.). Também os maiores coeficientes de mortalidade, no ano de 2016, foram observados no Rio de Janeiro (4,4/100 mil hab.), Pernambuco (4,2 /100 mil hab.) e Amazonas (3,8/100 mil hab.). As capitais com maior coeficiente de incidência da TB, em 2017, foram Manaus (104,7/100 mil hab.), Rio de Janeiro (88,5 /100 mil hab.) e Recife (85,5/100 mil hab.). Os maiores coeficientes de mortalidade, no ano de 2016, por sua vez, foram registrados em Recife (6,4/100 mil hab.), Belém (5,3/100 mil hab.) e Manaus (4,7/100 mil hab.). Também em 2017, foram registrados 13.347 casos de retratamentos no país, equivalentes a 16,1% do total de casos notificados no período. Os estados com maior proporção de retratamentos foram Rio Grande do Sul (23,3%), Rondônia (19,9%) e Paraíba (19,5%). Esse resultado se assemelha ao observado nas capitais, entre as quais as mais altas proporções de retratamento foram registradas em Porto Alegre (31,2%), Campo Grande (25,8%), João Pessoa (23,8%) e Porto Velho (23,3%) (4).

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

No RS, em 2016, o coeficiente de mortalidade, tendo a TB como causa básica foi de 2,22 óbitos por 100.000 habitantes, o que corresponde a 251 óbitos, cerca de 40 pacientes, do total de óbitos, eram coinfectados pelo vírus HIV (7).

Nesse contexto, o RS possui um coeficiente de mortalidade acima da média nacional, quando comparado ao restante do país. No mesmo ano, houve 4.781 casos novos, perfazendo um coeficiente de incidência de 42,36 casos novos a cada 100 mil habitantes.

No ano de 2017, houve 5.031 casos novos de TB no Rio Grande do Sul, com 6.944 casos no total (7). Porém, o número de casos novos, pode estar superestimado, pois ainda há muitos casos que estão duplicados, em processo de vinculação das notificações pela Vigilância Epidemiológica em TB. Dessa forma, com a vinculação das fichas de notificação, pode haver alguma redução no número de casos novos, impactando na incidência (7)

O estado possui o maior percentual de coinfecção TB/HIV, quando comparado aos demais Estados brasileiros e o maior coeficiente de mortalidade por AIDS entre os Estados, mantendo-se no dobro da média nacional. Visando priorizar ações para desenvolvimento de estratégias no manejo do TB/HIV, criou-se no RS, a Cooperação Interfederativa para o enfrentamento da epidemia HIV/AIDS, cuja estratégia é dar maior atenção para a população com maior vulnerabilidade social (7).

Segundo os dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), o percentual de coinfecção TB/HIV no RS foi de 18,82% no ano de 2016, e de 17,44% no ano de 2017. Comparativamente, no Brasil a taxa de coinfecção TB/HIV é de 9,2%, no ano de 2017. Em 2017, a testagem para o HIV no Brasil, foi de 73,4%, e no RS, foi de 82,72%, ou seja, acima da média nacional (7).

A taxa de cura de TB pulmonar bacilífera, está entre as menores do Brasil, 64,19%; colocando o Estado em sétimo lugar perante os demais Estados Brasileiros. Quando comparada a taxa de abandono do tratamento, o RS encontra-se na segunda posição de maior abandono, com taxa de 12,36%. (7)

Em 2016, de acordo com o SINAN, Porto Alegre ocupou o 1º lugar no ranking de incidência de novos casos, entre os municípios do RS. Foram notificados 1.306 novos casos com incidência de 88,3 casos / 100 mil habitantes. Entre as formas de TB, há predomínio da forma pulmonar sobre as formas extrapulmonares, o que está de acordo com que se espera na distribuição de TB por forma. Nesta distribuição, Porto Alegre dos 1.907 casos de TB, 1.508 casos são de forma pulmonar. (7)

Com relação às formas extrapulmonares, é importante observar o predomínio da forma pleural, com 149 casos, visto que as formas extrapulmonares são decorrentes do contágio de um indivíduo que teve contato com um paciente com a forma pulmonar bacilífera – transmissível através do convívio próximo, pela tosse, fala ou espirro – o meio mais eficaz de prevenção da ocorrência é a identificação das formas pulmonares, por meio da busca ativa de sintomáticos respiratórios e da avaliação de contatos. (7)

### 1.1.3.Patogênese

O bacilo *Mtb* acompanha a humanidade há milhares de anos (8). Foi descrito primeiramente pelo cientista Robert Koch, sendo então chamado de Bacilo de Koch (BK) (9). É um bastonete com preferência por tecidos com alta concentração de oxigênio como os pulmões (3), porém pode acometer todos os órgãos.

A via preferencial para infecção é a inalatória (9,10). Alguns fatores são determinantes na transmissão da TB, sendo eles, o tipo de ambiente em que a exposição

ocorreu, contagiosidade do caso índice (doente bacilífero fonte da infecção) e duração da exposição (11). Portanto, como todas as doenças infecciosas, a TB se prolifera em áreas de grande concentração humana, como em populações residentes em comunidades fechadas – como presídios, manicômios, abrigos e asilos – e os indivíduos etilistas, usuários de drogas, pessoas em situação de rua, imunodeprimidos por uso de medicamentos ou por doenças imunossupressoras (AIDS, diabetes) e ainda os trabalhadores em situações especiais que mantêm contato próximo com doente com TB pulmonar bacilífera (11).

Quando a pessoa inala as gotículas contendo os BK, eles podem se alojar no trato respiratório superior (garganta e nariz), onde a infecção é improvável de ocorrer. (11) Ao chegar nos alvéolos, o *Mtb* desencadeia uma rápida resposta inflamatória (10,12) e, quando isso ocorre, denominamos a infecção de primoinfecção tuberculosa, que consiste na multiplicação dos bacilos nos focos de inoculação (12).

A interação entre o *Mtb* e as células do hospedeiro é extremamente complexa, sendo determinada em parte pela virulência da cepa, mas também pela resistência específica e não específica do hospedeiro (12).

Uma das principais razões do sucesso do *Mtb* é a capacidade de sobreviver e de se replicar nas células do sistema imune responsáveis pela eliminação dos microorganismos invasores: os macrófagos. Os macrófagos são elementos centrais na patogênese da TB e a interação entre estas células e o *Mtb* é essencial para a compreensão e definição de estratégias de combate contra a TB. De forma geral, um dos implantes infecciosos pode se desenvolver mais que os outros, surgindo um cancro de inoculação, chamado de foco de Ghon (3,9,12). Do cancro de inoculação, os bacilos atingem os vasos linfáticos, o que poderá ocasionar a disseminação hematogênica para todo o organismo (11).

Na infecção tuberculosa, sem doença, o sistema imune consegue suprimir a infecção, através dos macrófagos, que fagocitam os bacilos e formam uma “barreira”, o granuloma, que mantém os bacilos sob controle (11). Os macrófagos e linfócitos T, são fundamentais na defesa da infecção contra o *Mtb* (8).

A apresentação de antígenos de *Mtb* por células dendríticas a linfócitos T nos nódulos linfáticos induz a migração dos linfócitos para o local de infecção promovendo a formação do granuloma. Em alguns casos, os bacilos podem disseminar-se antes da formação dos granulomas através do sistema linfático ou circulatório para outras partes do pulmão ou órgãos do corpo durante os estágios iniciais da doença. Nos granulomas, os macrófagos são ativados pelos linfócitos T através da produção de interferon (IFN)- $\gamma$  e o fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$ . Estas citocinas têm por função conter o *Mtb* no granuloma (8).

Determinadas doenças e situações imunossupressoras, bem como as infecções tuberculosas anteriores e a codificação genética, serão responsáveis por determinar o curso da infecção (8).

#### 1.1.4. Diagnóstico

A TB pode acometer uma série de órgãos e/ou sistemas. A apresentação da TB na forma pulmonar além de ser a mais frequente, também é a forma mais relevante, em termos de saúde pública, pois é a responsável pela manutenção da cadeia de transmissão da doença (2).

De acordo com as III Diretrizes para TB da SBPT, pacientes com suspeita de TB pulmonar devem ter pelo menos duas amostras de escarro coletadas para exame micobacteriológico e, quando possível, ao menos uma amostra coletada pela manhã.



Indivíduo sintomático respiratório (SR) com radiografia de tórax sugestiva deve ter cultura para TB com teste de sensibilidade, solicitada em pelo menos uma amostra de escarro, além da pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), sempre que possível. Pacientes com suspeita de TB na radiografia de tórax e sem expectoração espontânea devem ser submetidos à indução de escarro (13).

A TB deve ser incluída no diagnóstico diferencial dos casos de febre de origem indeterminada, síndrome consumptiva, pneumonias de resolução lenta e em todo paciente com tosse prolongada sem causa conhecida(2).

#### 1.1.4.1.Sinais e Sintomas

Os sinais, sintomas e as manifestações radiológicas dependem do tipo de apresentação da TB. Classicamente, as principais formas de apresentação são a forma primária, a pós-primária (ou secundária) e a miliar. Os sintomas clássicos, como tosse persistente seca ou produtiva, febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento podem ocorrer em qualquer das três apresentações (2).

A TB pulmonar primária normalmente ocorre em seguida ao primeiro contato do indivíduo com o bacilo e, por isto, é mais comum em crianças. As manifestações clínicas podem ser insidiosas, com o paciente apresentando-se irritadiço, com febre baixa, sudorese noturna e inapetência. Nem sempre a tosse está presente. O exame físico pode ser inexpressivo (2).

Já na TB pulmonar pós-primária ou secundária pode ocorrer em qualquer idade, mas é mais comum no adolescente e no adulto jovem. Tem como característica principal a tosse seca ou produtiva. Em locais com elevadas taxas de incidência de TB, toda pessoa que procura a unidade de saúde devido à tosse prolongada (busca passiva) deve ter a TB incluída na sua investigação diagnóstica. Nos casos em que a tosse é produtiva, a

expectoração pode ser purulenta ou mucoide, com ou sem sangue. A febre vespertina, sem calafrios, não costuma ultrapassar os 38,5° C. A sudorese noturna e a anorexia são comuns (2).

A TB miliar refere-se a um aspecto radiológico pulmonar específico, que pode ocorrer tanto na forma primária quanto na forma secundária da TB. É uma forma grave da doença, que é mais comum em pacientes imunocomprometidos como, por exemplo, pessoas infectadas com HIV em fase avançada de imunossupressão. A apresentação clínica pode ser aguda ou subaguda, mais frequentes em crianças e em adultos jovens. A apresentação clínica pode ser aguda ou subaguda, mais frequentes em crianças e em adultos jovens (2).

De uma forma mais incomum, a TB miliar apresenta-se como doença crônica (idosos) ou mesmo febre de origem obscura. Os sintomas como febre, astenia, emagrecimento e tosse ocorrem em 80% dos casos. O exame físico pode mostrar hepatomegalia (35% dos casos), alterações do sistema nervoso central (30% dos casos) e alterações cutâneas do tipo eritemato-máculo-pápulo-vesiculosas (incomum) (2).

#### 1.1.4.2. Diagnóstico Microbiológico

Representa um método simples e seguro e deve ser realizado por todo laboratório público de saúde e laboratórios privados habilitados. Segundo a OMS, apenas um resultado positivo pela baciloscopia é necessária para confirmação do diagnóstico de TB.

(1) No Brasil, o padrão ouro é a pesquisa do BAAR, pelo método Ziehl – Nielsen (13).

A baciloscopia permite detectar de 60 – 80% dos casos de TB pulmonar em adultos. Em crianças a sensibilidade da baciloscopia é limitada, devido à dificuldade de obtenção de uma amostra de boa qualidade (2).

A baciloscopia de escarro deve ser realizada em duas amostras: uma por ocasião do primeiro contato com a pessoa que tosse e outra, independentemente do resultado da primeira, no dia seguinte, com a coleta do material sendo feita preferencialmente ao despertar. Nos casos em que há indícios clínicos e radiológicos de suspeita de TB e as duas amostras de diagnóstico apresentem resultado negativo, podem ser solicitadas amostras adicionais (2).

O único teste rápido molecular recomendado pela OMS é o Xpert® MTB/RIF. Esse teste é recomendado pela OMS como teste diagnóstico inicial em todas as pessoas com sinais e sintomas de TB. Desde 2013, tem sido recomendado também para crianças e formas específicas de TB extrapulmonar (1).

Em alguns municípios brasileiros, o teste rápido molecular para TB (TRM-TB, GeneXpert®) encontra-se disponível na rede pública de saúde e deve ser utilizado de acordo com algoritmos estabelecidos. (2)

O TRM-TB é um teste de amplificação de ácidos nucleicos utilizado para detecção de DNA dos bacilos do complexo *M. tuberculosis* e triagem de cepas resistentes à rifampicina pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real. O teste apresenta o resultado em aproximadamente duas horas em ambiente laboratorial, sendo necessária somente uma amostra de escarro. A sensibilidade do TRM-TB em amostras de escarro de adultos é de cerca de 90%, sendo superior à da baciloscopia. O teste também detecta a resistência à rifampicina, com uma sensibilidade de 95% (1)

A cultura permite a identificação do *Mtb* e a realização do teste de sensibilidade, além de aumentar o rendimento diagnóstico em 20-40%. Os meios sólidos mais recomendados são o Löwenstein-Jensen e o Ogawa-Kudoh. Esse último é recomendado para a utilização nos laboratórios de menor complexidade porque não requer o uso de centrífuga. A cultura em meio sólido tem como limitação o tempo do resultado (2-8

semanas). Por isso, quando possível, deve ser utilizado o meio líquido através de sistemas automatizados não radiométricos (resultados em 10-40 dias) (13).

Os métodos disponíveis para o teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TS) são: o método das proporções que utiliza meio sólido e, tem seu resultado em até 42 dias de incubação; e o método automatizado que utiliza o meio líquido, com resultados resistentes disponíveis entre 5 a 13 dias e sensíveis em 13 dias. Os fármacos testados são: estreptomicina, isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida. Para os casos de TB multidroga resistente (MDR) são testados fármacos de segunda linha (2).

Todos os exames (baciloscopia, TRM-TB ou cultura) deverão ser realizados, preferencialmente, na mesma amostra de escarro; caso o volume seja insuficiente, coletar uma segunda amostra (2).

O resultado da cultura confirma o diagnóstico de micobacteriose, sendo necessária a identificação de espécie para caracterizar se é um caso de TB ou outra micobactéria (2).

#### 1.1.4.3. Diagnóstico por Imagem

Entre os métodos de imagem, a radiografia do tórax é o de escolha na avaliação inicial e no acompanhamento da TB pulmonar. Deve ser solicitada para todo paciente com suspeita clínica de TB pulmonar. Juntamente com as radiografias de tórax, sempre devem ser realizados exames laboratoriais (baciloscopias, cultura e/ou teste rápido molecular) na tentativa de buscar o diagnóstico bacteriológico. O exame radiológico em pacientes com diagnóstico bacteriológico tem como principais objetivos excluir outra doença pulmonar associada, avaliar a extensão do acometimento e sua evolução radiológica durante o tratamento (2).

A tomografia computadorizada (TC) do tórax é mais sensível para demonstrar alterações anatômicas dos órgãos ou tecidos comprometidos e é indicada na suspeita de

TB pulmonar quando a radiografia inicial é normal, e na diferenciação com outras doenças torácicas, especialmente em pacientes imunossuprimidos (2,14).

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) utilizando o 18F-fluorodeoxiglicose identifica alterações bioquímicas dos tecidos na TB. Este método tem sido utilizado no diagnóstico e estadiamento de vários tipos de câncer, inclusive o de pulmão. O câncer assim como outras doenças inflamatórias ou infecciosas, como a TB, cursam com aumento do consumo de glicose nos tecidos e podem levar à captação aumentada do radiofármaco. O câncer de pulmão e a TB acometem preferencialmente os campos pulmonares superiores e a presença de captação nestas áreas não permite a diferenciação entre estas doenças principalmente em países de alta incidência da TB (2,15).

#### 1.1.5.Tratamento da Tuberculose

##### 1.1.5.1.Esquema básico de tratamento

A TB é uma doença curável em praticamente todos os casos, em pessoas com bacilos sensíveis aos medicamentos antituberculose (antiTB), desde que obedecidos os princípios básicos da terapia medicamentosa e a adequada operacionalização do tratamento (2).

Levando-se em consideração o comportamento metabólico e a localização do bacilo, o esquema terapêutico antiTB, para ser mais efetivo, deve atender a três grandes objetivos: ter atividade bactericida precoce; ser capaz de prevenir a emergência de bacilos resistentes, e ter atividade esterilizante (2).

Conforme recomendado pelo Programa Nacional de Controle da TB (PNCT), o esquema básico de tratamento é indicado para todos os casos novos de TB pulmonar e extrapulmonar (exceto meningoencefalite), bem como para todos os casos de recidiva e retorno após abandono (13). Ele é composto por 4 drogas, na fase intensiva [RHZE

(rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol)], utilizadas por 2 meses, e 2 drogas na fase de manutenção [RH (rifampicina e isoniazida)], utilizadas por 4 meses (13).

Para o sucesso do tratamento da TB é fundamental que o profissional de saúde acolha o usuário no serviço de saúde, desde o diagnóstico até a alta. A abordagem humanizada e o estabelecimento de vínculo entre profissional de saúde e usuário, com escuta de saberes, dúvidas, angústias e a identificação de vulnerabilidades, auxiliam tanto no diagnóstico como na adesão ao tratamento (2).

A OMS estimula que todos os tratamentos sejam diretamente observados (TDO), onde o profissional treinado passa a observar a tomada da medicação do paciente desde o início do tratamento até a sua cura. O doente pode ir ao serviço para receber a medicação ou o profissional do serviço ir ao domicílio (1).

Entre 2000 e 2017, estima-se que 54 milhões de vidas foram salvas através do diagnóstico e tratamento da TB (1).

#### 1.1.6. Estado Nutricional na TB

A alimentação adequada é um direito fundamental, devendo o poder público adotar as políticas e ações que se façam necessárias para promover e garantir a segurança alimentar e nutricional da população, conforme estabelecido pela Lei nº 11.346, de 15 de setembro de 2006 (2).

A relação entre a TB e a desnutrição tem sido documentada ao longo do tempo, sobretudo em populações mais vulneráveis, como os indivíduos em situações de privação de alimentos, devido a condições socioeconômicas precárias. (2)

A associação entre TB, má nutrição e pobreza já está estabelecida. Sabe-se, entretanto, que essa relação é bidirecional, pois o quadro clínico da doença leva à desnutrição secundária, e a desnutrição também é um fator de risco para a doença (16,17).

A desnutrição energético-proteica (DPE), observada em pacientes com TB, é caracterizada por um conjunto de alterações metabólicas, como a redução das proteínas viscerais, da massa magra e de gordura, a diminuição significativa da ingestão de nutrientes, o aumento do gasto energético, e as alterações de exames bioquímicos, principalmente de marcadores nutricionais como albumina e hemoglobina (18,19). Além disso, quanto pior for o quadro da desnutrição, maior é a fadiga dos músculos respiratórios, resultando em agravo do prognóstico (20,21).

Outro fator que acomete o estado nutricional é a resposta sistêmica à infecção, constituída por alterações neuro-humorais e imunológicas, que é caracterizada por aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (22 – 25). Essas citocinas apresentam papel anorexígeno e também são responsáveis por alterações metabólicas que, associadas ao aumento da supressão da resposta imunológica, contribuem para o declínio do estado nutricional, resultando em aumento da mortalidade nos pacientes com TB. (26)

Além disso, na TB ocorre diminuição da produção hepática de albumina, apoproteína, transferrina e conseqüentemente de hemoglobina, enquanto paralelamente aumenta a síntese de proteínas de fase aguda, incluindo proteína C reativa (PCR) (25).

Pesquisas têm revelado que quanto menor a contagem de linfócitos, mais suscetível o paciente se torna a infecções oportunistas e maior será o seu gasto energético, evoluindo para perda de peso grave e, em alguns casos, intratável (27,28). Outros estudos evidenciaram que baixos níveis de hemoglobina estão relacionados com a desnutrição e com pior prognóstico (29,30).

Neste contexto, a desnutrição tem sido referida como um fator de risco para progressão da infecção da TB para a ativação da doença, e quando presente no diagnóstico inicial, tem sido referido como um preditor do aumento do risco de morte e reativação da doença (17).

A eutrofia parece ser protetora contra a TB, e o excesso de peso ( $IMC > 27\text{kg/m}^2$ ) pode fornecer uma proteção ainda maior (15). No estudo que avaliou o impacto do IMC na infecção pelo *Mtb* e na progressão da doença em adultos e crianças, foi encontrada nos adultos, associação entre IMC elevado ( $\geq 35\text{kg/m}^2$ ) e diminuição do risco de desenvolver a TB. Este efeito protetor parece ser específico para TB pulmonar. Algumas hipóteses incluem que após a infecção, o aumento da adiposidade promove um estado de latência antes da progressão da doença; que o tecido adiposo modula a resposta imune através da produção de adipocitocinas, como a leptina que além de regular o apetite através da ação no hipotálamo, também estimula a proliferação de células T e promove a resposta das citocinas Th1, que desempenham papel importante no controle do *Mtb* após a infecção do hospedeiro. Baixos níveis de leptina têm sido mostrados em pacientes com TB comparados a controles (31).

Segundo estudo realizado em Uganda com 747 indivíduos, o IMC inferior a  $18,5\text{kg/m}^2$  aumenta o risco de morte em 70% nos homens e em 80% nas mulheres com TB. Nas mulheres, a quantidade de massa magra é um melhor preditor da mortalidade que o IMC. (32)

Em um estudo de coorte realizado em 2013 na Índia, que incluiu 1695 participantes com TB pulmonar, com o objetivo de estudar a associação entre o estado nutricional de indivíduos com TB pulmonar e a mortalidade, foi demonstrado que mais de 85% dos participantes estavam desnutridos no momento do diagnóstico e que mais de dois terços apresentavam desnutrição moderada a grave, segundo as classes de IMC. Este



estudo também mostrou que um IMC menor ou igual a 16 kg/m<sup>2</sup> estava associado a um risco de morte duas vezes superior, comparativamente com classes de IMC superiores. (33)

Noutro estudo, realizado no Canadá com 57 indivíduos com TB pulmonar, com o objetivo de estudar a relação entre o risco nutricional avaliado pelo *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST) e a mortalidade, os indivíduos com uma pontuação final do MUST inferior ou igual a 3 pontos (pontuação final  $\geq 2$  significa risco nutricional elevado) apresentaram um tempo médio de sobrevivência de 481 dias e, os indivíduos com uma pontuação final do MUST superior ou igual a 4 pontos apresentaram um tempo médio de sobrevivência mais baixo, de 304 dias ( $p=0,001$ ) (34).

Dessa forma, a avaliação e manejo do estado nutricional, pode melhorar a resposta ao tratamento da TB, devendo estar dentro dos padrões de cuidado para pacientes com TB (35).

#### 1.1.7. Produtos finais de glicação avançada

O escurecimento não enzimático foi investigado primeiramente em 1912, pelo químico Luis Camille Mailard, sendo então conhecida como Reação de Mailard (RM). Esta reação tem sido amplamente estudada devido a seu alto impacto na indústria de alimentos, pois promove alterações organolépticas importantes e fundamentais na aceitação e consumo. (36)

Trata-se de uma reação que ocorre entre açúcares e grupos nucleofílicos de biomoléculas. É aceita como uma série de reações paralelas e subsequentes que levam à formação de uma grande variedade de compostos que conferem sabor, aroma, cor e textura aos alimentos, bem como à formação dos chamados produtos finais de glicação (*AGEs, do inglês Advanced Glycation Endproducts*). (36)

No processamento dos alimentos, a reação pode conferir aspectos positivos, como a formação do odor e sabor atrativos, mas acarreta também consequências nutricionais negativas, como a perda de aminoácidos essenciais, diminuição do valor nutricional e a formação de substâncias potencialmente nocivas à saúde humana (36).

Os AGEs podem provir de compostos exógenos, relacionadas a fontes de alimentação e fumo. Dentre os tipos de AGEs já identificados, a carboxi-metil-lisina (CML) e a pentosidina são os mais frequentes em humanos (36,37).

Esses produtos podem causar efeitos deletérios em diferentes tecidos e isso se deve a sua composição química, sua ação oxidante e inflamatória. Tais efeitos estão diretamente relacionados aos mecanismos que não envolvem o receptor, como os danos causados à estrutura da proteína e ao metabolismo da matriz extracelular; como também os que envolvem o receptor dos produtos finais de glicação avançada, o RAGE (*receptor for advanced glycation end products*) (38).

A formação dos AGEs faz parte do metabolismo normal, mas em níveis excessivamente altos nos tecidos e na circulação, podem se tornar patogênicos. Os efeitos patológicos estão relacionados à habilidade em promover estresse oxidativo e inflamação pela ligação com receptores de membrana ou ligação cruzada com proteínas corporais, alterando sua estrutura e função (39,40).

A formação de AGEs *in vivo* pode, adicionalmente, envolver neutrófilos, monócitos e macrófagos, os quais, após estímulo inflamatório, produzem mieloperoxidase e a enzima NADPH oxidase, que induzem a formação de AGEs por meio da oxidação de aminoácidos (41).

Portando, estão implicados no envelhecimento e perda de funcionalidade de tecidos que não são dependentes de insulina, estando expostos a altas concentrações de

glicose. A catarata e a aterosclerose, em alguma extensão, são patologias resultantes da glicação de proteínas de longa duração presentes nesses tecidos (42).

O RAGE é uma proteína transmembrânica expressa em uma ampla variedade de células (linfócitos, macrófagos, células musculares, endoteliais). Este receptor se liga a diversos ligantes extracelulares e é responsável por mediar respostas a condições de estresse, ativando vias de transdução de sinal que desempenham um importante papel na inflamação aguda e/ou crônica. A ativação deste receptor tem sido vista em uma variedade de doenças relacionadas com o envelhecimento, como a aterosclerose, a neurodegeneração, DM e câncer (37).

A dieta constitui-se na principal fonte exógena de AGEs que representam componentes patogênicos que têm sido relacionados com a indução e progressão de muitas doenças crônicas como DM, DRC, aterosclerose, artrite reumatoide, processo de envelhecimento, neurodegeneração, resposta inflamatória, estresse oxidativo e no desenvolvimento do estado da síndrome metabólica. O epitélio intestinal é capaz de absorver os produtos iniciais da RM, bem como os produtos intermediários. Estudos recentes demonstram que os AGEs dietéticos são absorvidos e contribuem significativamente para o *pool* corporal de AGEs (39,40).

Aproximadamente 10% dos AGEs ingeridos com a dieta são absorvidos. Da fração absorvida, cerca de 2/3 são retidos no organismo e apenas 1/3 é excretado pela urina, dentro de 48 horas, por indivíduos com função renal normal (43).

Dietas ricas em AGEs estão associadas à elevados níveis de AGEs circulantes e teciduais, assim como situações clínicas com disfunção vascular e renal. Em indivíduos saudáveis os AGEs dietéticos estão diretamente relacionados à concentração de AGEs circulantes (CML) e marcadores de estresse oxidativo e inflamação (39,40). A restrição

dietética de AGEs, em indivíduos saudáveis, leva a uma diminuição de 30 a 40% dos níveis séricos de AGEs (44).

Em condições fisiológicas, a formação dos AGEs afeta predominantemente moléculas de meia-vida longa, como o colágeno, exercendo importante função no processo de envelhecimento (45). No entanto, sob condições de hiperglicemia ou estresse oxidativo, a geração de AGEs aumenta intensamente (46,47).

Dados atuais demonstram que além da composição nutricional dos alimentos, a forma de preparo é igualmente importante neste processo, o aumento da ingestão de peixes, legumes, produtos lácteos desnatados, frutas, verduras e grãos integrais, reduzem a ingestão de AGEs, bem como o uso de marinados com suco de limão e vinagre antes da cocção (39).

Em um estudo realizado na cidade de Nova York, observou-se uma média de ingestão diária de 15.000 kU AGE/dia, sendo que naqueles em que o alto consumo de carnes grelhadas e tostadas, gorduras e alimentos processados, a quantidade chegou a 20.000 kU/dia. Em pessoas que tinham regularmente baixa ingestão de carne e uma ingestão rica em vegetais, o total do consumo diário de AGEs foi de 7.500 kU/dia (39).

Semba RD *et al*, investigaram a relação entre os níveis séricos de AGEs (CML) sérica e composição corporal em idosos, que mostrou uma associação inversa entre massa gorda e níveis séricos de CML. Este achado fornece novas evidências epidemiológicas que a massa gorda pode desempenhar um papel no metabolismo dos AGEs (48).

Ainda não se tem dados de ingestão segura de AGEs, entretanto num estudo experimental a redução de 50% da ingestão usual é associada com a redução dos níveis de estresse oxidativo, diminuição da deterioração da sensibilidade da insulina e da função renal com a idade e aumento da expectativa de vida (39).

Em conclusão, além de frutas e legumes, os alimentos com baixo teor de AGEs incluem produtos ricos em gordura, como manteiga e óleo, bem como produtos lácteos com alta umidade, como iogurte. Enquanto a vaporização e a fervura limitam a formação de AGEs, as técnicas de cozimento e processamento a alta temperatura enriquecem os AGEs em alimentos como produtos de panificação e carne processada (49).

#### 1.1.8. Receptor dos produtos finais de glicação avançada

Vários receptores celulares, que apresentam capacidade de ligação com os AGEs, foram identificados em diferentes linhagens celulares, entre esses receptores, o receptor para produtos de glicação avançada ou RAGE é o mais amplamente estudado. Foi descoberto em 1985, por Vlassara *et al* (50).

O RAGE pertence à superfamília das imunoglobulinas (proteínas ligadas às membranas), e controla a ativação do fator nuclear responsável pela resposta inflamatória (51). Seus maiores ligantes incluem: AGEs, principalmente a carboxi-metil-lisina (CML). Esta ligação tem sido relacionada com uma série de condições inflamatórias (51).

O RAGE é expresso em vários tecidos, incluindo cérebro, coração, fígado, pulmão, rins e cartilagens e desempenha um papel importante na progressão da doença. O nível de expressão de RAGE é mínimo em condições normais, mas aumenta em estados de doença, como no Alzheimer, DM, infarto agudo do miocárdio (IAM), DRC, fibrose hepática, doença pulmonar obstrutiva crônica doença (DPOC) e doença inflamatória, que pode ser o resultado de dano celular causado pela superprodução de citocinas e moléculas pró-inflamatórias (52).

A ativação do RAGE pelos AGEs promove a ativação de uma série de produtos de transcrição que levam a produção de citocinas inflamatórias, como a atividade do fator nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) e resulta no aumento da expressão das citocinas, moléculas de adesão e indução do estresse oxidativo (53, 40).

A expressão de RAGE dependente de AGEs está bem documentada em muitas doenças. As vias de sinalização a jusante do RAGE são semelhantes e, eventualmente, levam à disfunção mitocondrial e morte celular (52).

Além do RAGE expresso na superfície das células, várias isoformas têm sido descritas, existem 2 formas solúveis de RAGE (54). O *pool* das formas solúveis do RAGE (sRAGE) incluem a forma truncada, formada pela clivagem proteolítica por ação das metaloproteinases e a secreção endógena, formada pela combinação alternativa do RNAm, que é também chamado de RAGE endógeno (esRAGE), consistindo no domínio de ligação extracelular (54, 55). A produção e o clearance são regulados por múltiplos fatores, como gênero e níveis hormonais (54). Essas formas solúveis podem agir como um inibidor natural da sinalização induzida pela interação dos AGEs com seu receptor celular (53, 55).

Nos indivíduos, o sRAGE é a forma prevalente expressa intracelular nos tecidos saudáveis, sugerindo que ele pode ter outros papéis além da ligação aos AGEs (56). No tecido pulmonar, os RAGEs tem sua expressão em níveis altos (40) sem estar associado à disfunção do órgão (57). Níveis de sRAGE podem servir de marcador da gravidade e estágio da DPOC, e marcador de função pulmonar, pois estão associados com vários parâmetros de função pulmonar, como volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), VEF1/CV (capacidade vital) e capacidade de difusão pulmonar do CO<sub>2</sub> (58).

Na fibrose pulmonar idiopática os baixos níveis de sRAGE podem estar relacionados à gravidade da doença, e têm sido associados com inflamação excessiva nas doenças respiratórias (59).

#### 1.1.9.A relação entre o consumo de AGEs da dieta (dAGEs), CML (dCML) e TB

A TB é conhecida por causar inflamação e danos no tecido pulmonar. Além disso, na doença há redução da produção hepática de albumina, transferrina e hemoglobina, enquanto há simultaneamente um aumento na síntese de proteínas de fase aguda, como a PCR (60).

Durante a inflamação pulmonar, observa-se um aumento da expressão do RAGE. O RAGE está expresso nos pulmões saudáveis e podem estar aumentados em pacientes com TB. Previamente, a expressão do RAGE foi visualizada nos pulmões de dois pacientes com TB, particularmente nas células epiteliais, assim como em pneumócitos reativos (62).

Além da inflamação pulmonar, a desnutrição é comum entre os pacientes com TB e está associada à diminuição da imunidade, gravidade da doença e desfechos desfavoráveis (21).

Os AGEs têm sido associado com estresse oxidativo e apoptose em células pulmonares (52). Como já citado anteriormente, a CML é o AGE predominante no plasma humano, e é superexpressa em condições associadas à inflamação e lesão pulmonar (62).

Estudos mostraram que os AGEs da dieta (dAGEs) estão diretamente correlacionados com os AGEs circulatórios, como a CML (63,64). Em muitos estudos, o consumo de dAGE foi correlacionado positiva e significativamente com a concentração sérica de PCR. (63,65,66). A CML é usada como marcador de AGEs nos alimentos e uma ingestão superior a 16.000 kU / dia é considerada alta (68).

Evidências crescentes sugerem AGEs na dieta como importantes contribuintes para a inflamação e estresse oxidativo (44, 52, 61). Por outro lado, outros pesquisadores descobriram que os valores de PCR não foram afetados por dietas com alto nível de AGE (69–72).

Em geral, as evidências indicam que a dCML pode estar envolvida na interação entre o estado nutricional e a resposta imune na TB, seja aumentando a inflamação sistêmica ou diminuindo a imunidade. O mesmo perfil já foi demonstrado com outros biomarcadores pró-inflamatórios, como a leptina. As concentrações de leptina podem estar elevadas como resultado da resposta inflamatória do hospedeiro. Além disso, os baixos níveis de leptina na TB estão associados à diminuição da gordura corporal, diminuição da imunidade e piores desfechos da doença (73, 74, 75).



## 2.JUSTIFICATIVA

Apesar de inúmeros esforços da OMS, a TB e a desnutrição seguem sendo um problema de saúde pública em nível global. Dependendo da gravidade doença e/ou da duração do desequilíbrio nutricional, pode haver comprometimento do estado nutricional do paciente. Também pode ocorrer o quadro de DPE secundária à TB, aumentando a susceptibilidade e mortalidade.

Os efeitos patológicos dos AGEs estão relacionados à capacidade destes compostos de modificar as propriedades químicas e funcionais de estruturas biológicas. Por meio da geração de radicais livres, da formação de ligações cruzadas com proteínas ou de interações com receptores celulares, os AGEs promovem, respectivamente, estresse oxidativo, alterações morfofuncionais e aumento da expressão de mediadores inflamatórios.

Como já descrito, a composição da dieta, armazenamento e preparação dos alimentos possui papel fundamental nos AGEs circulantes. Tais situações também são extremamente importantes na promoção e manutenção do estado nutricional adequado.

Diante da existência de uma elevada prevalência de deficiência nutricional entre pacientes com TB pulmonar, e considerando evidências apresentadas em vários estudos, este trabalho tem como objetivo avaliar os parâmetros nutricionais e inflamatórios através do efeito dos AGES através da CML na dieta de pacientes com TB ativa.

### 3.OBJETIVOS

#### 3.1.GERAL:

Avaliar o efeito dos produtos finais de glicação avançada (AGES), através do marcador carboxi-metil-lisina (dCML) sobre os parâmetros nutricionais e inflamatórios em pacientes com tuberculose ativa (TB).

#### 3.2.ESPECÍFICOS:

3.2.1.Avaliar os níveis de CML da dieta, em pacientes com TB ativa, com e sem desnutrição.

3.2.2.Estimar a ingestão de CML dietética em pacientes com TB ativa.

3.2.3.Avaliar a influência dos níveis de CML da dieta no estado nutricional de pacientes com tuberculose ativa.

#### 4.REFERÊNCIAS

- (1) WHO. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. 2018
- (2) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
- (3) Dalcin PTR, Silva DR. Tuberculose. In: Fochesatto Filho L, Barros E, editors. Medicina Interna na Prática Clínica. 1 ed. 2013. p. 519-25
- (4) Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Especial Tuberculose. 2017. Available at: [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br).
- (5) Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose [Internet]. 2018 [citado 2018 fev 16]. Disponível em: <http://sitetb.saude.gov.br>.
- (6) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasil Livre da Tuberculose : Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017.
- (7) 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 – PECT/RS [www.cevs.rs.gov.br/tuberculose](http://www.cevs.rs.gov.br/tuberculose)
- (8) Lapa e Silva JR. Novos Aspectos da Patogenia da Tuberculose. Pulmão RJ. 2012. 21(1): 10-14

- (9) Campos HS. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. Pulmão RJ. 2006. 15(1): 29-35
- (10) Russell DG. Who puts the tubercle in tuberculosis? Nature Reviews/Microbiology. 2007 (5)
- (11) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual técnico para o controle da tuberculose: cadernos de atenção básica / Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde Departamento de Atenção Básica. – 6. ed. rev. e atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2002
- (12) Lopes, AJ, Jansen JM, Capone D. A Tuberculose Nos Primeiros Anos do Século: Patogenia e Imunologia. Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ. 2006. Jul/Dez
- (13) SBPT. Comissão de TB da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Grupo de trabalho das Diretrizes para TB da SBPT. III Diretrizes para TB da SBPT. J Bras Pneumol 35(10), 1018-1048. 2009
- (14) Bombarda, S. et al. Pulmonary tuberculosis imaging. Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 27, n. 6, p. 329–340, 2001.
- (15) Skoura, E.; Zumla, A.; Bomanji, J. Imaging in tuberculosis. International Journal of Infectious Diseases, v. 32, p. 87–93, 2015.
- (16) Cegielski JP, Arab L, Cornoni-Huntley J. Nutritional Risk Factors for Tuberculosis Among Adults in the United States, 1971-1992. Am J Epidemiol. 2012; 176(5): 409-422
- (17) Choi R, Jeong BH, Koh WJ, Lee SY. Recommendations for Optimizing Tuberculosis Treatment: Theapeutic Drug Monitoring, Pharmacogenetics, and Nutritional Status Considerations. Ann Lab Med 2017; 37:97-107
- (18) Vannucchi H, Unamuno MR, Marchini JS. Avaliação do estado nutricional. Medicina (Rib Preto). 1996;29(1):5-18.)

- (19) Brasil. Ministério da Saúde: Programa Nacional de Controle da Tuberculose 2011. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br>.
- (20) Visser ME, Grewal HM, Swart EC, Dhansay MA, Walzi G, Swanevelder S. et al The effect of vitamin A and zinc supplementation on treatment outcomes in pulmonary tuberculosis: a randomized controlled trial. *J Clin Nutr* 2012;93:10.
- (21) Range N, Chagalucha J, Krarup H, Magnussen P, Andersen AB, Friis H. et al. The effect of multi-vitamin/mineral supplementation on mortality during treatment of pulmonary tuberculosis: a randomised two-by-two factorial trial in Mwanza, Tanzania. *British Journal of Nutrition*, 95(04), 762-770
- (22) Teixeira HC, Abramo C, Munk ME. Immunological diagnosis of tuberculosis: problems and strategies for success. *J Bras Pneumol* 2007;33(3): 323-334.
- (23) Cruz RDCS, Albuquerque MDFPM, Campelo ARL, Silva EJDC, Mazza E, Menezes RC. et al. Tuberculose pulmonar: Associação entre extensão de lesão pulmonar residual e alteração na função pulmonar. *Assoc Med Bras* 2008; 54(5): 406-410.
- (24) Ramalho RA, Costa RSD, Vieira ACR, Silva LBD, Machado FCP, Menezes EMDS et al. Avaliação Nutricional de pacientes com tuberculose pulmonar atendidos na UISHL. *Bol Pneum Sanit* 2000; 8(2): 13-19.
- (25) Costa AC, Reis MCG, Silva BDS, Trentini MM, Junqueira-Kipnis AP. Resposta imune humoral ao antígeno registros do mycobacterium tuberculosis Em pacientes com tuberculose e seus contatos domiciliares. *Rev Patol Trop* 2011; 40(1): 23-34
- (26) Alam I, Larbi A, Pawelec G. Nutritional status influences peripheral immune cell phenotypes in healthy men in rural Pakistan. *Immun Ageing*. 2012;9(1):16.
- (27) Nogueira CR, Chaves GV, Teixeira MT, Franca CS, Ramalho A. Aspectos antropométricos, bioquímicos e sintomatológicos em mulheres com tuberculose pulmonar *Rev Cienc Med*.2006;15(4):281-288.)

- (28) Ramos LMM, Sulmonett N, Ferreira CS, Henriques JF, Miranda SSD. Perfil funcional de pacientes portadores de seqüela de tuberculose de um hospital universitário. *J Bras Pneumol* 2006; 32(1): 43-47)
- (29) Van Lettow M, Harries AD, Kumwenda JJ, Zijlstra EE, Clark TD, Taha TE. et al. Micronutrient malnutrition and wasting in adults with pulmonary tuberculosis with and without HIV co-infection in Malawi. *BMC Infect Dis* 2004; 4(61): 1-8.
- (30) Schwenk A, Macallan DC. Tuberculosis, malnutrition and wasting. *Current Opinion in Clin Nutr Metab Care* 2000;3:285–91
- (31) Aibana O, Acharya X, Huang CC, Becerra MC, Galea JT, Chiang SS, Contreras C, Calderon R, Yataco R, Velásquez GE, Tintaya K, Jimenez J, Lecca L, Murray MB. Nutritional Status and Tuberculosis Risk in Adult and Pediatric Household Contacts. *PLoS One*. 2016 Nov 11;11(11):e0166333. doi: 10.1371/journal.pone.0166333. eCollection 2016.
- (32) Mupere E., Malone L., Zalwango S., Chiunda A., Okwera A., Parraga I., et al. Lean tissue mass wasting is associated with increased risk of mortality among women with pulmonary tuberculosis in urban Uganda. *Annals of Epidemiology*. 2012. 22(7):466-473.
- (33) Leung C.C., Lam T.H., Yew W.W., Ho K.S., Leung G., Law W.S., et al. Lower Risk of Tuberculosis in Obesity. *Archives of Internal Medicine*. 2007. 127:1297- 1304.
- (34) Miyata S., Tanaka M., Ihaku D. The prognostic significance of nutritional status using malnutrition universal screening tool in patients with pulmonary tuberculosis. *Nutrition Journal*. 2013. 12:42-47
- (35) Hatsuda K, Takeuchi M, Ogata K, Sasaki Y, Kagawa T, Nakatsuji H, Ibaraki M, Sakaguchi M, Kurata M, Hayashi S. The impact of nutritional state on the duration of sputum positivity of *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015; 19(11):1369-1375

- (36) Barbosa, J. H. P.; Souza, I. T.; Santana, A. E. G.; Goulart, M. O. F. A determinação dos produtos avançados de glicação (AGES) e de lipoxidação (ALES) em alimentos e em sistemas biológicos: avanços, desafios e perspectivas. *Química Nova* 2016, 39, 608
- (37) Nedić O, Rattan SIS, Grune T, Trougakos IP. Molecular effects of advanced glycation end products on cell signalling pathways, ageing and pathophysiology. *Free Radic Res.* 2013; 47: 28– 38
- (38) Contreras, C. L. & Novakofski, K. C. Dietary advanced glycation end products and aging. *Nutrients*, v. 2, p. 1247-1265, 2010.
- (39) 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
- (40) 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
- (41) Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JE. Diabetes and glycoxidation end products. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1420-32
- (42) 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
- (43) 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
- (44) 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

- (45) Forbes JM, Soldatos G, Thomas MC. Below the radar: advanced glycation end products that detour “around the side”. Is HbA1c not an accurate enough predictor of long term progression and glycaemic control in diabetes? *Clin Biochem Rev.* 2005;26(4):123-34.
- (46) Jay D, Hitomi H, Griendling KK. Oxidative stress and diabetic cardiovascular complications. *Free Radic Biol Med.* 2006; 40(2):183-92.
- (47) Lapolla A, Fedele D, Traldi P. Glyco-oxidation in diabetes and related diseases. *Clin Chim Acta.* 2005;357(2):236-50.
- (48) Semba RD, Arab L, Sun K, Nicklett EJ, Ferrucci L. Fat Mass Is Inversely Associated with Serum Carboxymethyl-Lysine, An Advanced Glycation End Product, in Adults. *J Nutr.* 2011 Sep;141(9):1726-30
- (49) Dietary advanced glycation end products and their relevance for Human Health K Nowotny, D Schröter, M Schreiner, T Grune - Ageing research reviews, 2018
- (50) Vlassara, H.; Brownlee, M.; Cerami, A. High-affinity-receptor-mediated uptake and degradation of glucose-modified proteins: a potential mechanism for the removal of senescent macromolecules. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1985, 82,
- (51) Abate, G.; Delbarba, A.; Marziano, M.; Uberti, D. Advanced Glycation End Products (AGEs) in Food: Focusing on Mediterranean Pasta. *Journal of Nutrition & Food Sciences* 2015, 5, 1.
- (52) Byun K, Yoo Y, Son M, et al. Advanced glycation end-products produced systemically and by macrophages: A common contributor to inflammation and degenerative diseases. *Pharmacol Ther* 2017;177:44–55.
- (53) 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

(54) Schmidt AM. Soluble RAGEs – Prospects for treating e tracking metabolic and inflammatory disease. *Vascul Pharmacol.* 2015 (72): 1-8

(55) 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

(56) 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..

(57) 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

(58) 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 44

(59) 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

(60) Lazzari TK, Forte GC, Silva DR. Nutrition Status Among HIV-Positive and HIV-Negative Inpatients with Pulmonary Tuberculosis. *Nutr. Clin. Pract.* 2018;

(61) Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001;44(2):129–146.

- (62) 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;19(11):1437–1445.
- (63) Uribarri J, Cai W, Peppas M, et al. Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation endproducts: two links to inflammatory response, oxidative stress, and aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62(4):427–33.
- (64) Cai W, Uribarri J, Zhu L, et al. Oral glycotoxins are a modifiable cause of dementia and the metabolic syndrome in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci* 2014;111(13):4940–4945.
- (65) Vlassara H, Cai W, Crandall J, et al. Nonlinear partial differential equations and applications: Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99(24):15596–15601.
- (66) Vlassara H, Cai W, Goodman S, et al. Protection against Loss of Innate Defenses in Adulthood by Low Advanced Glycation End Products (AGE) Intake: Role of the Antiinflammatory AGE Receptor-1. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(11):4483–4491.
- (67) Sun X, Tang J, Wang J, Rasco BA, Lai K, Huang Y. Formation of free and protein-bound carboxymethyllysine and carboxyethyllysine in meats during commercial sterilization. *MESC* 2016;116:1–7.
- (68) Cooke J. Dietary Reduction of Advanced Glycation End Products: An Opportunity for Improved Nutrition Care. *J Ren Nutr* 2017;27(4):e23–e26.
- (69) Uribarri J, Cai W, Pyzik R, et al. Suppression of native defense mechanisms, SIRT1 and PPAR $\gamma$ , by dietary glycoxidants precedes disease in adult humans; relevance to lifestyle-engendered chronic diseases. *Amino Acids* 2014;46(2):301–309.
- (70) Harcourt BE, Sourris KC, Coughlan MT, et al. Targeted reduction of advanced glycation improves renal function in obesity. *Kidney Int* 2011;80(2):190–198.

- (71) Davis KE, Prasad C, Vijayagopal P, Juma S, Adams-huet B, Imrhan V. to circulating AGE : role of dietary fat. *Br J Nutr* 2015;114(11):1797–1806.
- (72) Semba RD, Gebauer SK, Baer DJ, et al. Dietary Intake of Advanced Glycation End Products Did Not Affect Endothelial Function and Inflammation in Healthy Adults in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr* 2014;(7):1037–1042.
- (73) Schwenk A, Hodgson L, Rayner CF, Griffin GE, Macallan DC. Leptin and energy metabolism in pulmonary tuberculosis. *Am J Clin Nutr* 2003;77(2):392–398.
- (74) Crevel R van, Karyadi E, Netea MG, et al. Decreased Plasma Leptin Concentrations in Tuberculosis Patients Are Associated with Wasting and Inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):758–763.
- (75) 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*. 2018;00:1–7.

## 5.ARTIGO EM INGLÊS:

Effect of dietary advanced glycation end product marker carboxymethyl lysine on nutritional and inflammatory parameters in patients with active tuberculosis

### ABSTRACT

**Introduction:** Carboxymethyl lysine (CML) is the predominant AGE in human plasma, and is overexpressed in conditions associated with inflammation and lung damage. Studies have shown that dietary AGEs (dAGEs) are directly correlated with circulatory CML and with serum CRP concentration. Also, dAGEs intake is possibly associated with body weight gain. Therefore, the study objective was to evaluate the effect of dAGE marker CML (dCML) on nutritional and inflammatory parameters in patients with active tuberculosis (TB). **Methods:** Cross-sectional study, with adult patients ( $\geq 18$  years old) with pulmonary TB. Nutritional assessment was performed by body mass index (BMI) and the percentage of weight loss. We used a food frequency questionnaire to assess the mean daily intake of CML (kU/day) based on AGE content of foods. Blood samples were collected for hemoglobin (Hb), albumin, CRP, transferrin, and lymphocyte count dosages. **Results:** Eighty-two patients were included in the analysis. In order to evaluate the associated factors with dCML, the study population was divided into two groups, according to the mean dCML content (kU/day): group 1 ( $\geq 9,333.1$  kU/day) and group 2 ( $< 9,333.1$  kU/day). Albumin was significantly higher in group 1 ( $3.1 \pm 0.6$  g/dL) compared with group 2 ( $2.8 \pm 0.7$  g/dL) ( $p=0.026$ ). Also, lymphocyte count was significantly higher in group 1 ( $1.2 [0.7-1.8]$ ) in comparison to group 2 ( $0.8 [0.4-1.4]$ ) ( $p=0.03$ ). CRP, transferrin, and BMI were higher in group 1 than in group 2, although these differences were not statistically significant. **Conclusions:** Patients with lower dCML diet content had lower albumin levels and lymphocyte count, and had a greater

percentage of weight loss. In the higher dCML diet group, we found higher levels of CRP, although not statistically significant. These results suggest that dCML may be involved in the interaction between nutritional status and the immune response in TB, either increasing systemic inflammation or decreasing immunity.

**Keywords:** tuberculosis; advanced glycation end products; AGE; carboxymethyl lysine.

## INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) is a major public health problem worldwide, and the leading cause from a *single infectious agent*, ranking above human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) <sup>1</sup>. The association between TB and malnutrition is well recognized: TB can lead to malnutrition and malnutrition may predispose to TB <sup>2</sup>. In addition, malnutrition is an important risk factor for reactivation of latent TB infection, is associated with increased risk of TB relapse, and has been linked to excess deaths from TB <sup>3-5</sup>.

TB is known to cause inflammation and lung tissue damage. Moreover, in TB there is reduction of liver production of albumin, transferrin, and hemoglobin, while simultaneously there is an increase in the synthesis of acute phase proteins, including C-reactive protein (CRP) <sup>6</sup>. Advanced glycation end products (AGEs) are a heterogeneous group of irreversible products resulting from nonenzymatic glycation and oxidation of protein, nucleic acids, and lipids <sup>7,8</sup>, and has been associated with oxidative stress, and apoptosis in lung cells <sup>9</sup>. CML is the predominant AGE in human plasma, and is overexpressed in conditions associated with inflammation and lung damage <sup>10</sup>.

Studies have shown that dietary AGEs (dAGEs) are directly correlated with circulatory AGEs such as carboxymethyl lysine (CML) <sup>11,12</sup>. In many studies, dAGE

consumption has been correlated positively and significantly with serum CRP concentration<sup>11,13,14</sup>. Also, one study showed a positive association between dAGEs intake and body weight gain in dAGEs fed mice<sup>15</sup>. Therefore, the study objective was to evaluate the effect of dAGE marker CML (dCML) on nutritional and inflammatory parameters in patients with active tuberculosis.

## **METHODS**

### **STUDY DESIGN AND LOCATION**

We conducted a cross-sectional study in a general, tertiary care, university-affiliated hospital (Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA) with 750 beds in Brazil. The study was approved by the Ethics Committee at the hospital (number 140044), and all subjects gave written informed consent to participate.

### **PATIENTS**

Adult patients ( $\geq 18$  years old) with pulmonary TB that were hospitalized during the study period were identified and invited to participate. Patients with extrapulmonary TB, those who were receiving treatment for more than one week, those who are unable to comply with study procedures and those who refused signing the consent form were excluded from this study. The diagnosis of pulmonary TB was based on consensus criteria<sup>16</sup>.

### **DATA COLLECTION**

After signing informed written consent enrolled subjects were interviewed using a standardized questionnaire. The following data were recorded: demographic data (sex, age, race), smoking status, alcohol consumption, drug use, presence of comorbidities. A

current smoker was defined as reporting smoking at least 100 cigarettes in their lifetime, and at the time of the survey was smoking at least one day a week. A former smoker was defined as reporting smoking at least 100 cigarettes in their lifetime but who, at the time of the survey, did not smoke at all. Never smoked reported having smoked < 100 cigarettes in their lifetime. Alcohol abuse was defined as daily consumption of at least 30 grams (equivalent to a pint and a half of 4% beer) for men and 24 grams (equivalent to a 175 ml glass of wine) for women. We also recorded the results of the main diagnostic tests performed, as well as the outcome of hospitalization (discharge or death). An independent physician analyzed the chest X-rays and classified them as typical or compatible with active TB, according to previously described guidelines <sup>17</sup>.

Nutritional assessment was performed by body mass index (BMI) and the percentage of weight loss. BMI (in kg/m<sup>2</sup>) was calculated and the patients were classified into categories based on the BMI cutoffs for weight categories as recommended by the WHO. Malnutrition was defined as a BMI <18.5 kg/m<sup>2</sup> <sup>18</sup>.

To assess daily food intake we used a food frequency questionnaire that is reproducible and validated <sup>19</sup>. The study's nutritionists reviewed the diet records and resolved any questions with the participant. We calculated the mean daily intake of CML (kU/day) based on AGE content of foods previously published <sup>20</sup>. Diet CML (dCML) > 16,000 kU/day were considered high <sup>20</sup>.

Blood samples were collected for hemoglobin (Hb), albumin, CRP, transferrin, and lymphocyte count dosages. Anemia was considered when the Hb levels were <13 g/dL (men) and <12 g/dL (women). Albumin levels <3.5 g/dL were considered low, and CRP levels > 3 mg/L were considered high.

## STATISTICAL ANALYSIS

Data analysis was performed using SPSS 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Illinois). Data were presented as number of cases, mean  $\pm$  standard deviation (SD), or median with interquartile range (IQR). In order to evaluate the associated factors with dCML, the study population was divided into two groups, according to the mean dCML content (kU/day): group 1 ( $\geq 9,333.1$  kU/day) and group 2 ( $< 9,333.1$  kU/day). Categorical comparisons were performed by chi-square test using Yates's correction if indicated or by Fisher's exact test. Continuous variables were compared using the *t*-test or Wilcoxon test. A two-sided *p* value  $< 0.05$  was considered significant for all analyses. Sample size calculation for the comparison between groups 1 and 2 was based on a previous study<sup>13</sup>. Considering 80% of power and a 95% confidence level, we estimated a sample size of at least 21 patients per group.

## RESULTS

During the study period, 82 patients met the inclusion criteria and were included in the analysis. The characteristics of the study population are shown in Table 1. The mean age of all patients was  $44.7 \pm 15.1$  years, 74.4% were males, and 53.7% were white. Thirty-two patients (39.0%) were HIV positive. Most patients were anemic ( $n=70$ , 85.4%), and had an albumin  $< 3.5$  g/dL ( $n=61$ , 74.4%) and CRP  $> 3$  mg/L ( $n=81$ , 98.8%). BMI was  $\leq 18.5$  kg/m<sup>2</sup> in 29 (35.4%) patients. Thirty-nine patients (47.6%) were classified as normal weight and 14 (17.1%) as overweight/obese, according to BMI. The mean dCML content (kU/day) was  $9,333.1 \pm 10,620.9$ . Fourteen patients (17.1%) had dCML  $> 16,000$  kU/day.



Table 2 shows the comparisons between groups 1 (dCML  $\geq 9,333.1$  kU/day) and group 2 (dCML  $< 9,333.1$  kU/day). Albumin was significantly higher in group 1 ( $3.1 \pm 0.6$  g/dL) compared with group 2 ( $2.8 \pm 0.7$  g/dL) ( $p=0.026$ ). Also, lymphocyte count was significantly higher in group 1 (1.2 [0.7-1.8]) in comparison to group 2 (0.8 [0.4-1.4]) ( $p=0.03$ ). CRP, transferrin, and BMI were higher in group 1 than in group 2, although these differences were not statistically significant.

**Table 1. Characteristics of hospitalized patients with tuberculosis.**

<b>Characteristics</b>	<b>n=82</b>
Male sex, n (%)	61 (74.4)
Age (years), mean $\pm$ SD	44.7 $\pm$ 15.1
White race, n (%)	44 (53.7)
Current smoking, n (%)	38 (46.3)
Alcoholism, n (%)	33 (40.2)
Drug use, n (%)	29 (35.4)
HIV, n (%)	32 (39.0)
Smear positive, n (%)	59 (72.0)
Chest X-ray typical* of TB, n (%)	53 (64.6)
Chest X-ray compatible** with TB, n (%)	29 (35.4)
In-hospital mortality, n (%)	5 (6.1)
Hb (g/dL), mean $\pm$ SD	10.5 $\pm$ 2.1
Albumin (g/dL), mean $\pm$ SD	2.9 $\pm$ 0.7
Lymphocyte count ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ), mean $\pm$ SD	0.9 $\pm$ 0.7
CRP, mean $\pm$ SD	91.5 $\pm$ 76.8
Transferrin (mg/dL), mean $\pm$ SD	138.9 $\pm$ 49.8
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), mean $\pm$ SD	20.9 $\pm$ 4.5
Percentage of weight loss, mean $\pm$ SD	14.1 $\pm$ 11.5
Diet CML content (kU/day), mean $\pm$ SD	9,333.1 $\pm$ 10,620.9

\* Nodular, alveolar, or interstitial infiltrates predominantly affecting the zones above the clavicles or upper zones; cavitation affecting the upper zones or the apical segment of the lower lobe. \*\* Enlarged hilar nodes, pneumonic lesion, atelectasis, mass lesion, miliary. SD: standard deviation. HIV: human immunodeficiency virus. Hb: hemoglobina. CRP: C-reactive protein. BMI: body mass index.

**Table 2. Comparison between group 1 (dCML  $\geq$  9,333.1 kU/day) and group 2 (dCML  $<$  9,333.1 kU/day).**

Characteristics	Group 1 n=31	Group 2 n=51	p value
Hb (g/dL), mean $\pm$ SD	10.9 $\pm$ 2.3	10.2 $\pm$ 1.9	0.117
Albumin (g/dL), mean $\pm$ SD	3.1 $\pm$ 0.6	2.8 $\pm$ 0.7	0.026
Lymphocyte count ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ), median (P25-	1.2 (0.7-1.8)	0.8 (0.4-1.4)	0.030
CRP, median (P25-P75)	80.5 (34.3 – 129.4)	58.8 (35.9–	0.639
Transferrin (mg/dL), mean $\pm$ SD	151.5 $\pm$ 53.2	131.4 $\pm$ 46.4	0.077
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), mean $\pm$ SD	21.5 $\pm$ 4.1	20.5 $\pm$ 4.7	0.323
Percentage of weight loss, mean $\pm$ SD	10.7 $\pm$ 7.2	16.2 $\pm$ 13.2	0.018

SD: standard deviation. P25-P75: percentile 25-percentile 75. Hb: hemoglobina. CRP: C-reactive protein. BMI: body mass index.

## DISCUSSION

In this cross-sectional, we aimed to evaluate the effect of dAGE marker CML (dCML) on nutritional and inflammatory parameters in patients with active tuberculosis. We found that patients with lower dCML content had lower albumin levels and lymphocyte count, and had a greater percentage of weight loss. In addition, CRP and BMI were higher in patients with higher dCML intake, although this difference was not statistically significant.

AGEs, which are formed in the Maillard reaction, are associated with the development of several chronic diseases. The consumption of foods that are baked or fried in the oven – that contain high levels of AGEs – may promote inflammation and oxidative stress and play an important role in the pathogenesis of AGE-related diseases<sup>7-9</sup>. CML is used as a marker of AGEs in foods<sup>21</sup>, and an intake exceeding 16,000 kU/day is considered high<sup>22</sup>. In the present study, the quantity of dCML was high (mean dCML

content was 9,333.1 kU/day), with 17.1% of the patients having an intake > 16,000 kU/day.

In the higher dCML diet group, we found higher levels of CRP, although not statistically significant. Increasing evidence suggests dietary AGEs as important contributors to inflammation and oxidative stress <sup>7-9</sup>. Several studies indicate that consumption of a high AGE diet increases CRP levels <sup>11,13,14</sup>. On the other hand, some investigators found that CRP values were not affected by high AGE diets <sup>23-26</sup>. Nevertheless, in those studies, CRP was measured after two to 16-weeks of high AGE consumption, suggesting that acute exposure to dCML may not influence on CRP levels. In fact, chronic exposure to dCML content is probably related to increased production of inflammatory mediators like CRP. However, the small sample size *could prevent us to find such* differences. We also showed that in the higher dCML group patients had a statistically significant lower percentage of weight loss, and higher, although not significant, BMI. Indeed, one study <sup>15</sup> demonstrated a positive association between the quantity of dAGEs intake and body weight gain in dAGEs fed mice, suggesting an increase in systemic inflammation.

In the lower dCML diet group, we found lower albumin levels and lymphocyte count, and had a greater percentage of weight loss. Malnutrition is common among patients with TB and is associated with decreased immunity, disease severity and unfavorable outcomes <sup>4</sup>. It is well known that in TB there is reduction of liver production of albumin. In addition, researches <sup>27</sup> have shown that the lower the lymphocyte count the more susceptible to opportunistic infections the patient becomes and greater will be the energy expenditure, progressing to severe, and in some cases intractable, weight loss.

Overall the evidence indicates that dCML may be involved in the interaction between nutritional status and the immune response in TB, either increasing systemic

inflammation or decreasing immunity. The same profile was already demonstrated with others pro-inflammatory biomarkers, like leptin. Leptin concentrations may be high as a result of the host's inflammatory response. Additionally, low leptin levels in TB are associated with decreased body fat, decreased immunity, and worse disease outcomes.<sup>28-</sup>

32

This study has some methodological limitations. First, the study included only hospitalized patients, probably more severe TB cases. Second, we recruited patients from a single center. In addition, the dCML database that we used included foods selected from diets common in northeastern US area, and may thus not represent Brazilian diet. In spite of these concerns, the strength of the present study is that it is the first study to demonstrate the role of dCML in TB patients.

In conclusion, we demonstrated that patients with lower dCML diet content had lower albumin levels and lymphocyte count, and had a greater percentage of weight loss. In the higher dCML diet group, we found higher levels of CRP, although not statistically significant. Future studies with larger sample size are necessary to confirm these findings.

**REFERENCES**

1. World Health Organization. Tuberculosis [Internet]. 2018; Available from: [www.who.int](http://www.who.int)
2. Ministério da Saúde B. Boletim Epidemiológico. Nº 8 Volume 48 – 2017. [Internet]. 2017; Available from: [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)
3. Khan A, Sterling TR, Reves R, Vernon A, Horsburgh CR. Lack of Weight Gain and Relapse Risk in a Large Tuberculosis Treatment Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(3):344–348.
4. Range N, Changalucha J, Krarup H, Magnussen P, Andersen AB, Friis H. The effect of multi-vitamin/mineral supplementation on mortality during treatment of pulmonary tuberculosis: a randomised two-by-two factorial trial in Mwanza, Tanzania. *Br J Nutr* 2006;95(4):762–70.
5. Kennedy N, Ramsay A, Uiso L, Gutmann J, Ngowi FI, Gillespie SH. Nutritional status and weight gain in patients with pulmonary tuberculosis in Tanzania. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 90(2):162–6.
6. Lazzari TK, Forte GC, Silva DR. Nutrition Status Among HIV-Positive and HIV-Negative Inpatients with Pulmonary Tuberculosis. *Nutr. Clin. Pract.* 2018;
7. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced Glycation End Products: Sparking the Development of Diabetic Vascular Injury. *Circulation* 2006;114(6):597–605.
8. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001;44(2):129–146.
9. Byun K, Yoo Y, Son M, et al. Advanced glycation end-products produced

- systemically and by macrophages: A common contributor to inflammation and degenerative diseases. *Pharmacol Ther* 2017;177:44–55.
10. 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;19(11):1437–1445.
  11. Uribarri J, Cai W, Peppas M, et al. Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation endproducts: two links to inflammatory response, oxidative stress, and aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62(4):427–33.
  12. Cai W, Uribarri J, Zhu L, et al. Oral glycotoxins are a modifiable cause of dementia and the metabolic syndrome in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci* 2014;111(13):4940–4945.
  13. Vlassara H, Cai W, Crandall J, et al. Nonlinear partial differential equations and applications: Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99(24):15596–15601.
  14. Vlassara H, Cai W, Goodman S, et al. Protection against Loss of Innate Defenses in Adulthood by Low Advanced Glycation End Products (AGE) Intake: Role of the Antiinflammatory AGE Receptor-1. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(11):4483–4491.
  15. Sowndhar Rajan B, Manivasagam S, Dhanusu S, et al. Diet with high content of advanced glycation end products induces systemic inflammation and weight gain in experimental mice: Protective role of curcumin and gallic acid. *Food Chem Toxicol* 2018;114:237–245.
  16. Conde MB, Melo FAF de, Marques AMC, et al. III Brazilian Thoracic Association

- Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol* 2009;35(10):1018–48.
17. American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(4):1376–1395.
  18. World Health Organization. BMI classification – Global Database on Body Mass Index [Internet]. 2015; Available from: [www.who.int](http://www.who.int)
  19. Molina M del CB, Benseñor IM, Cardoso L de O, et al. Reprodutibilidade e validade relativa do Questionário de Frequência Alimentar do ELSA-Brasil. *Cad Saude Publica* 2013;29(2):379–389.
  20. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, et al. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc* 2010;110(6):911–16.e12.
  21. Sun X, Tang J, Wang J, Rasco BA, Lai K, Huang Y. Formation of free and protein-bound carboxymethyllysine and carboxyethyllysine in meats during commercial sterilization. *MESC* 2016;116:1–7.
  22. Cooke J. Dietary Reduction of Advanced Glycation End Products: An Opportunity for Improved Nutrition Care. *J Ren Nutr* 2017;27(4):e23–e26.
  23. Uribarri J, Cai W, Pyzik R, et al. Suppression of native defense mechanisms, SIRT1 and PPAR $\gamma$ , by dietary glycoxidants precedes disease in adult humans; relevance to lifestyle-engendered chronic diseases. *Amino Acids* 2014;46(2):301–309.
  24. Harcourt BE, Sourris KC, Coughlan MT, et al. Targeted reduction of advanced glycation improves renal function in obesity. *Kidney Int* 2011;80(2):190–198.



25. Davis KE, Prasad C, Vijayagopal P, Juma S, Adams-huet B, Imrhan V. to circulating AGE : role of dietary fat. *Br J Nutr* 2015;114(11):1797–1806.
26. Semba RD, Gebauer SK, Baer DJ, et al. Dietary Intake of Advanced Glycation End Products Did Not Affect Endothelial Function and Inflammation in Healthy Adults in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr* 2014;(7):1037–1042.
27. Ramos LMM, Sulmonett N, Ferreira CS, Henriques JF, Miranda SS de. Perfil funcional de pacientes portadores de seqüela de tuberculose de um hospital universitário. *J Bras Pneumol* 2006;32(1):43–47.
28. Schwenk A, Hodgson L, Rayner CF, Griffin GE, Macallan DC. Leptin and energy metabolism in pulmonary tuberculosis. *Am J Clin Nutr* 2003;77(2):392–398.
29. Yüksel I, Sencan M, Dökmetaş HS, Dökmetaş I, Ataseven H, Yöner O. The relation between serum leptin levels and body fat mass in patients with active lung tuberculosis. *Endocr Res* 2003;29(3):257–64.
30. Buyukoglan H, Gulmez I, Kelestimur F, et al. Leptin levels in various manifestations of pulmonary tuberculosis. *Mediators Inflamm* 2007;2007:64859.
31. Crevel R van, Karyadi E, Netea MG, et al. Decreased Plasma Leptin Concentrations in Tuberculosis Patients Are Associated with Wasting and Inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):758–763.
32. 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*. 2018;00:1–7.



## 6.CONCLUSÕES

Neste trabalho, objetivamos avaliar o efeito do marcador CML (dCML) sobre parâmetros nutricionais e inflamatórios em pacientes com tuberculose ativa. Descobrimos que pacientes com menor conteúdo de dCML tiveram níveis mais baixos de albumina e contagem de linfócitos, e tiveram uma maior porcentagem de perda de peso. Além disso, PCR e IMC foram maiores em pacientes com maior ingestão de dCML, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo é o primeiro a demonstrar o papel do dCML em pacientes com TB. Em geral, as evidências indicam que o dCML pode estar envolvido na interação entre o estado nutricional e a resposta imune na TB, seja aumentando a inflamação sistêmica ou diminuindo a imunidade. Nós demonstramos que pacientes com menores valores de dCML tinham níveis mais baixos de albumina e contagem de linfócitos, e tinham uma maior porcentagem de perda de peso. No grupo com maior ingestão de dCML, encontramos níveis mais altos de PCR, embora não estatisticamente significativos. Futuros estudos com maior tamanho amostral são necessários para confirmar esses achados.