



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA  
RAFAEL ANDRADE DE CARVALHO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PERFIL DE BIOMARCADORES IMUNOLÓGICOS E  
DESFECHO CLÍNICO EM PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR  
ASSOCIADA A DIABETES MELLITUS**

**Salvador  
2022**

**RAFAEL ANDRADE DE CARVALHO**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PERFIL DE BIOMARCADORES IMUNOLÓGICOS E  
DESFECHO CLÍNICO EM PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR  
ASSOCIADA A DIABETES MELLITUS**

Trabalho apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no quarto ano do curso de Medicina.

Orientador: Prof Dr Bruno Bezerril  
Andrade

**Salvador**

2022

## RESUMO

**Introdução:** A Tuberculose Pulmonar (TB) é uma das maiores causas de morbimortalidade dentre as doenças infecciosas especialmente em países em desenvolvimento, onde a prevalência de Diabetes Mellitus (DM) cresce rapidamente nos últimos anos. Diversos estudos demonstram que a DM é um forte fator de risco independente para TB. Marcadores Imunológicos para TB associada à DM constituiriam ferramentas extremamente úteis para medir o estado de infecção e prever desfechos clínicos, terapêuticos ou de vacinação. **Objetivo(os):** Estabelecer o perfil de marcadores imunológicos e correlacioná-lo com o desfecho clínico em pacientes com Tuberculose Pulmonar associada a Diabetes Mellitus. **Metodologia:** O presente estudo foi realizado fazendo uma análise retrospectiva de dados obtidos de uma coorte integrante do Regional Prospective Observational Research in Tuberculosis Brazil, realizada essa no Instituto Brasileiro para a Investigação da Tuberculose, em Salvador. Foi realizado uma análise estatística de biomarcadores inflamatórios como quimiocinas e citocinas, além de parâmetros clínicos tradicionais, de uma amostra final de 312 pacientes, com 132 destes possuindo diagnóstico positivo para DM. **Resultados:** A análise dos dados de pacientes com a comorbidade TB-DM revelaram que pacientes com IMC maior e/ou níveis mais elevados de IL-1RA (antagonista de receptor de interleucina 1) tinham maior probabilidade de desfecho um clínico desfavorável, com valores de p menor que 0,001. Observou-se também que em pacientes com apenas tuberculose pulmonar, aqueles com maior IMC, mais velhos ou com maiores níveis da quimiocina CCL3, MMP-3 e SAP apresentavam diabetes como comorbidade mais frequentemente. **Conclusão:** O presente estudo conclui que níveis séricos de biomarcadores inflamatórios, especialmente quando usados em conjunto com parâmetros clínicos tradicionais podem constituir uma importante ferramenta de antecipação da falha terapêutica para o tratamento da TB em pacientes com TB-DM, apontando como candidatos possíveis IL1-RA, CCL3, SAP e MMP-3

## ABSTRACT

**Introduction:** Pulmonary tuberculosis (TB) is a major cause of morbidity and mortality among infectious diseases, especially in developing countries where the prevalence of diabetes mellitus (DM) has been increasing rapidly in recent years. Several studies show that DM is a strong independent risk factor for TB. Immunological markers for DM-associated TB would constitute extremely useful tools to measure infection status and predict clinical, therapeutic or vaccination outcomes. **Objective(s):** To establish the profile of immunological markers and correlate it with clinical outcome in patients with Pulmonary Tuberculosis associated with Diabetes Mellitus. **Methodology:** This study was conducted by performing a retrospective analysis of data obtained from a cohort of the Regional Prospective Observational Research in Tuberculosis Brazil, conducted at the Brazilian Institute for Tuberculosis Research in Salvador. A statistical analysis was performed of inflammatory biomarkers such as chemokines and cytokines, in addition to traditional clinical parameters, of a final sample of 312 patients, with 132 of these having a positive diagnosis for DM. **Results:** Analysis of data from patients with TB-DM comorbidity revealed that patients with higher BMI and/or higher IL-1RA (interleukin 1 receptor antagonist) levels were more likely to have an unfavorable clinical outcome, with p-values less than 0.001. It was also observed that in patients with only pulmonary tuberculosis, those with higher BMI, older or with higher levels of the chemokines CCL3, MMP-3 and SAP had diabetes as a comorbidity more frequently. **Conclusion:** This study concludes that serum levels of inflammatory biomarkers, especially when used in conjunction with traditional clinical parameters, may constitute an important tool for anticipating treatment failure for TB treatment in patients with MDR-TB, pointing out as possible candidates IL1-RA, CCL3, SAP and MMP-3

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	4
2. OBJETIVOS.....	6
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	7
3.1. Tuberculose.....	7
3.2. Diabetes .....	9
3.3. Associação entre Tuberculose e Diabetes Mellitus .....	10
4. METODOLOGIA .....	11
4.1. Local do Estudo.....	11
4.2. Design de Estudo .....	12
4.3. Análise de Dados .....	12
5. RESULTADOS .....	13
6. DISCUSSÃO.....	19
7. CONCLUSÃO.....	21
8. REFERÊNCIAS .....	22

### 1. INTRODUÇÃO

A associação entre diabetes mellitus e tuberculose assim como seu papel sinérgico em causar doença nos seres humanos é reconhecida há séculos. Obras antigas por Yugimamahuni, um siddhar indiano, descrevem sintomas de pacientes com “meganoikal” (distúrbios urinários), progredindo frequentemente da obesidade para a impotência, sede associada a glicosúria e, finalmente, à inconsciência ou tuberculose. A introdução da insulina na década de 1920, a descoberta da estreptomicina na década de 1940, e o subsequente desenvolvimento de outros antibióticos diminuíram substancialmente as taxas de mortalidade de casos para indivíduos com diabetes mellitus ou tuberculose. Uma melhora do saneamento básico a nível internacional, melhor nutrição e menos aglomeração levaram a uma diminuição acentuada incidência de tuberculose, principalmente nos países desenvolvidos. Nas últimas décadas, a tuberculose tem se tornado cada vez mais um problema associado especificamente a países de baixa renda, particularmente aqueles com epidemias de HIV, e diabetes mellitus não insulino-dependente (NIDDM) tem

emergido como uma doença crônica de saúde de epidemiologia crescente em todo o mundo, como consequência do aumento da obesidade, mudanças nos padrões de dieta e atividade física, assim como o envelhecimento populacional [1-5].

De acordo com o World Health Organization (OMS), cerca de 422 milhões de pessoas em todo o mundo tinham diabetes em 2016, 80% dos quais viviam em países em desenvolvimento. Notavelmente, está previsto que o diabetes global a prevalência aumentará 50% até 2030 com o maior aumento na baixa e média renda países [3]. Apesar da queda da mortalidade observada nas últimas duas décadas, o Brasil segue entre os 22 países responsáveis por 80% dos casos de TB em todo o mundo, com uma taxa de mortalidade de 2,3 por 100 mil habitantes, [4]. Dados escassos são relatados sobre a prevalência de DM no Brasil. A prevalência de DM foi estimada em 7,6% em uma pesquisa domiciliar transversal realizada de novembro de 1986 a julho de 1988 em uma amostra aleatória de 21.847 indivíduos com idades entre 30-69 anos em nove cidades brasileiras [5]. É importante ressaltar que um estudo recente demonstrou que a proporção de diabetes entre os casos de TB no Brasil aumentou de 380 casos / 100.000 habitantes para 6.150 / 100.000 entre 2006 a 2016 [6], evidenciando a necessidade de estudos mais sistemáticos que descrevam a epidemiologia e os aspectos clínicos da comorbidade TBDM no país.

Alguns estudos foram realizados a fim de compreender a interação de TBDM no Brasil [9] ,fornecendo uma base em evidências para o aprimoramento do manejo clínico de

pacientes com esta carga dupla e demonstrando que a presença da diabetes pode elevar a gravidade da tuberculose de maneira significativa. Outros estudos apontaram recentemente para a possibilidade de que os pacientes com comorbidade TBDM no sul da Índia apresentam níveis elevados de biomarcadores plasmáticos de inflamação, remodelação tecidual e estresse oxidativo; tudo dos quais podem estar aumentando a suscetibilidade a piores desfechos clínicos relacionados à TB [10]. Dessa forma, Marcadores Imunológicos para TBDM constituiriam uma potencial ferramenta extremamente útil para medir o estado de infecção e prever desfechos clínicos, terapêuticos ou de vacinação.

O presente estudo visa identificar o perfil de biomarcadores para pacientes com Tuberculose associada a Diabetes Mellitus numa população recrutada em centros de saúde de referência numa área endêmica no Brasil, e procurar uma possível correlação com o desfecho clínico desses pacientes.

## 2. OBJETIVOS

- a) **Objetivo primário:** Estabelecer o perfil de marcadores imunológicos e correlacioná-lo com o desfecho clínico em pacientes com Tuberculose Pulmonar associada a Diabetes Mellitus
- b) **Objetivo secundário:** Comparar o perfil imunológico de pacientes TBDM com os de pacientes apenas TB

### **3. REVISÃO DE LITERATURA**

#### **3.1. Tuberculose**

A tuberculose é uma doença infecciosa, causada por um grupo de bactérias denominado *Mycobacterium tuberculosis*, que compromete principalmente os pulmões, podendo, entretanto, manifestar-se clinicamente de inúmeras maneiras e em diversos órgãos. Mundialmente, a TB é uma das maiores causas de morte, sendo considerada um problema de saúde global pela OMS desde 1974. Em 2020, representa uma das 10 maiores causas de morte mundialmente e a maior causa de morte decorrente de um único agente infeccioso [4].

A TB pode ser causada por qualquer uma das sete espécies que integram o complexo *Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. capraen* [12]. Em saúde pública, a espécie mais relevante epidemiologicamente é a *M. tuberculosis*, conhecida como *Bacilo de Koch*.

Geralmente o Bacilo de Koch é transmitido pelo ar a partir de uma pessoa acometida com TB ativa numa infecção que envolve o pulmão ou vias aéreas. Nos indivíduos infectados, as bactérias estão contidas em pequenas gotículas transportadas pelo ar criadas pela tosse ou espirro.

A inalação do bacilo e sua subsequente deposição nos pulmões por um indivíduo leva a um de quatro desfechos possíveis: A eliminação direta do organismo pelo sistema imune; Tuberculose Primária (progressão rápida para a doença); Infecção latente e Tuberculose secundária (doença de reinfeção).

A tuberculose primária é um termo que descreve uma nova infecção por TB ou uma doença ativa em um hospedeiro cujo sistema imune não havia entrado em contato com o agente infeccioso anteriormente. Esses hospedeiros são denominados *naive*.

Com relação ao perfil social, a doença atinge pessoas de todas as idades, afetando mais adultos, entre 15 a 54 anos, do sexo masculino e na faixa etária economicamente ativa, refletindo no estágio de desenvolvimento social do país. Além disso, vários fatores colaboram para limitar a ação de prevenção, diagnóstico e tratamento, dentre os quais, destacam-se pobreza, condições sanitárias precárias, a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA, do inglês AIDS), o envelhecimento da população e grandes movimentos migratórios, bem como fraquezas de organização do sistema de saúde, deficiências de gestão e abandono do tratamento pelo paciente [4].

Seguindo a tendencia do panorama mundial, a tuberculose no Brasil é uma doença que afeta, principalmente, as periferias urbanas ou aglomerados urbanos e, geralmente, está associada às más condições de moradia e de alimentação, à falta de saneamento básico, ao abuso de álcool, tabaco e de outras drogas. Como consequência, a falta de acessibilidade à informação nestes locais é baixa, refletindo o grau de escolaridade da maioria da população e levando ao aumento da vulnerabilidade à TB, sendo responsáveis pela maior incidência da enfermidade, o que favorece a menor adesão ao respectivo tratamento [14].

Em 2014, somente no Brasil, a TB registrou 92 mil casos novos, com 115 mil casos prevalentes e mortalidade estimada de 4,4 mil pessoas a cada ano. A maior taxa de incidência da doença foi no estado do Amazonas com 66,7 para cada 100 mil habitantes, seguido dos estados do Rio de Janeiro, Acre, Pernambuco, Mato Grosso e Pará. Já o estado do Tocantins apresentou a menor incidência (11,1 casos: 100.000 habitantes). Ao se considerar as capitais brasileiras, a cidade de Cuiabá apresentou maior incidência (103,9 casos: 100.000 habitantes), seguida pela cidade de Belém [3,4].

### **3.2. Diabetes**

Diabetes é uma doença metabólica crônica caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue (ou açúcar no sangue), o que leva ao longo do tempo a sérios danos ao coração, vasos sanguíneos, olhos, rins e nervos. O diabetes mellitus se classifica em: diabetes mellitus do tipo 1 (previamente chamado de insulino-dependente ou de início infantojuvenil), diabetes mellitus tipo 2 (previamente denominado de não insulino-dependente ou de início adulto) e o diabetes mellitus gestacional. O mais comum é o diabetes tipo 2, que geralmente atinge a população adulta, ocorrendo quando o corpo se torna resistente à insulina ou não produz insulina suficiente. Nas últimas três décadas, a prevalência de diabetes tipo 2 aumentou dramaticamente em países de todos os níveis de renda.

O diabetes tipo 2 resulta do uso ineficaz de insulina pelo corpo. Mais de 95% das pessoas com diabetes têm diabetes tipo 2 [15]. Este tipo de diabetes é em grande parte resultado de hábitos de vida inadequados que levam ao excesso de peso corporal, a inatividade física e a alimentação inadequada. A sintomatologia clássica dessa doença inclui poliúria, polifagia, polidipsia e perda de peso. Demais sintomas associados podem ser muito diversos, que incluem, mas não se limitam a: Fadiga, fraqueza, letargia, infecções por repetição especialmente em extremidades e prurido cutâneo. O diagnóstico muitas vezes é obtido quando já estão presentes complicações crônicas da doença, como a neuropatia, a retinopatia ou a doença cardiovascular aterosclerótica [16].

Epidemiologicamente, O Brasil é o 5º país em incidência de diabetes no mundo, com 16,8 milhões de doentes adultos (20 a 79 anos), perdendo apenas para China, Índia, Estados Unidos e Paquistão. A estimativa da incidência da doença em 2030 chega a 21,5 milhões. Em 2013[6], a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e pelo Ministério da Saúde, estimou que 6,2% da população brasileira com 18 anos de idade ou mais referiu diagnóstico médico de diabetes, sendo de 7,0% nas mulheres e de 5,4% nos homens, com maior taxa de diabetes (9,6%) nos indivíduos sem instrução ou com ensino fundamental incompleto.

### **3.3. Associação entre Tuberculose e Diabetes Mellitus**

Apesar da carga de doenças transmissíveis está concentrada em países de baixa renda, doenças não transmissíveis, que representavam 47% da carga total de doenças em 2000 nos países de baixa renda, foram previstos para aumentar para 69% até 2030. Do número total de pessoas com diabetes mundialmente, estima-se que três quartos vivem em países de baixa renda. O diabetes representa um grande fardo financeiro em países com recursos limitados. Por exemplo, na África, onde os gastos médios per capita em saúde são US\$ 30–800, o custo médio anual para o tratamento do diabetes varia entre US\$ 2.144 e US\$ 11.430 (custos diretos \$876–1220). Em muitos países, a insulina é cara ou a disponibilidade é baixa: um suprimento de insulina de 1 mês pode custar até 20 dias de salário [16]. Assim, condições financeiras influenciam fortemente as opções de tratamento.

Nesses ambientes com recursos limitados, a tuberculose continua ter alta mortalidade. Apesar das causas de morte mais comuns em países de baixa e média renda serem doenças isquêmicas do coração e doenças cerebrovasculares, HIV e tuberculose estão entre as cinco principais causas de morte. Tuberculose, pobreza e falta de acesso à serviços de saúde estão intimamente ligados. Comorbidades como diabetes mellitus podem complicar ainda mais o tratamento da tuberculose. Vários estudos mostram que a associação de tuberculose e diabetes mellitus é comum, tanto em países de baixa renda quanto em países de alta renda [19].

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1. Local do Estudo**

O presente estudo foi realizado retrospectivamente usando dados obtidos de uma coorte integrante do Regional Prospective Observational Research in Tuberculosis Brazil (RePORT Brazil) [9], realizada essa no Instituto Brasileiro para a Investigação da Tuberculose (IBIT, Instituto Brasileiro de Investigação de TB), que é um ambulatório filantrópico de TB em Salvador, Brasil. Este instituto faz parte do Programa Nacional de Controle da TB do Brasil e tem fornecido diagnóstico gratuito de TB, atendimento clínico, quimioterapia antimicrobiana e serviços de apoio social para pacientes com TB desde sua fundação em 1937. O IBIT atua como um centro de referência para a atenção primária de TB e trata anualmente de 10 a 15% dos casos de TB na cidade de Salvador, Bahia [10]. O diagnóstico de TB no IBIT segue as diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia [11], que é semelhante às recomendações da OMS [12]. O tratamento anti-tubercular também é realizado de acordo com as diretrizes nacionais brasileiras [11]. Todos os pacientes que recebem

um diagnóstico de TB no IBIT estão incluídos sequencialmente em um registro e seguido mensalmente até a cura ou transferência para centros de cuidados terciários (Hospitais de referência de TB), que ocorre no caso de complicações médicas que exigem mais manejo clínico complexo. Na circunstância de um paciente ser transferido para um centro terciário, informações de acompanhamento, incluindo aqueles diretamente relacionados à morte, falha de tratamento e / ou recidiva, estavam disponíveis eletronicamente para o estudo por meio de um sistema de vigilância do estado.

Durante a visita de cada paciente, médicos especializados preenchem formulários de relatórios clínicos com informações sobre a situação socioeconômica, epidemiológica e clínica. Comorbidades como infecção por HIV, câncer, hipertensão e doenças metabólicas são ativamente rastreados na rotina visitas de pacientes. A avaliação radiológica também é realizada sistematicamente em todos os pacientes. Enfermeiras treinadas em saúde pública e gestão de dados do IBIT inserem todas as informações coletadas durante a visita do paciente no banco de dados eletrônico do IBIT, que é usado para auxiliar o pessoal de saúde envolvidos com o atendimento ao paciente. No momento deste estudo, todas as informações de identificação do paciente eram codificadas ou redigidas pelo IBIT.

#### **4.2. Design de Estudo**

Realizamos uma análise retrospectiva de prontuários incluindo todos os casos de TB atendidos no IBIT de 2010 a 2018, um total de 2.189 indivíduos. Nos conjuntos de dados de pacientes, procuramos aqueles que, no momento do diagnóstico de TB (sem tratamento), tinha diagnóstico de DM por autorrelato ou registro de critérios de diagnóstico de DM seguindo as diretrizes da American Diabetes Association [13] nos relatórios médicos. Identificamos 135 indivíduos com TB-diabetes. Os critérios de exclusão para este estudo foram idade inferior a 18 anos e laudos médicos incompletos no sistema local

#### **4.3. Análise de Dados**

Os valores medianos com intervalos interquartis foram usados como medidas de tendência central e dispersão. O teste U de Mann-Whitney (para dois grupos não

pareados), o teste de pares pareados de Wilcoxon (para dois grupos pareados) ou o teste de Kruskal-Wallis (para mais de 2 grupos não pareados) foram usados para comparar as variáveis contínuas. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado de Pearson e apresentadas como número e frequência (%) nas tabelas.

A análise de agrupamento hierárquico (método de Ward) usando valores de dados normalizados de escore z foi empregada para descrever o perfil geral de biomarcadores nos grupos de estudo e pontos de tempo. Nesta análise, os dendrogramas representam a distância euclidiana (inferindo grau de similaridade). Uma análise do tipo árvore de decisão (usando uma estrutura de inferência condicional) foi aplicada para identificar biomarcadores associados aos resultados.

Todas as análises foram pré-especificadas. Diferenças com valores de p abaixo de 0,05 foram consideradas estatisticamente significativas. As análises estatísticas foram realizadas usando os programas R party (versão 1.3.5), rstatix (versão 0.4.0), stats (versão 3.6.2) e caret (versão. 6.0.86).

## 5. RESULTADOS

Ao avaliar retrospectivamente os formulários de relatório clínico de nossa coorte de TB, detectamos 316 pacientes com diagnóstico de tuberculose positivo (TB), onde 132 possuíam diagnóstico positivo para diabetes mellitus (TBDM) no momento do início do tratamento para TB. Do total de pacientes, 272 possuíam desfecho favorável (FAV), enquanto 44 um desfecho não favorável (NFAV). A distribuição de gênero foi semelhante entre os grupos (sexo masculino = 64,4% em FAV vs. 54,8% em NFAV;  $P = 0,11$ ; Tabela 1), assim como a idade média (35.1 FAV; 35.4 NFAV  $P=0.74$ ). Os grupos apresentaram valores discrepantes quanto ao IMC, onde o grupo de pacientes com desfecho não favorável apresentou valores maiores (21.0 FAV ; 23.1 NFAV.).

Pacientes de ambos os grupos não diferiram em relação aos hábitos de vida (alcooolismo crônico, tabagismo e uso de drogas ilícitas) e prevalência de comorbidades HIV e/ou câncer (Tabela 1). Comparamos os grupos também em relação à apresentação clínica da tuberculose, comparando a presença de cavidades pulmonares, achados extensos no raio-x de tórax e conversão de cultura no segundo mês.

Tabela 1. Características gerais.

	Todos os pacientes (n=316)	Desfecho Favorável (n=272)	Desfecho não favorável (n=44)	Valor de P
Gênero (masculino), no. (%):	74 (57.4)	63 (56.8)	11 (61.1)	0.93
Idade, no. (IQR):	35.1 (30.1-43.7)	35.1 (29.9-43.3)	35.4 (30.6-47.8)	0.74
IMC, no. (IQR):	21.0 (19.0-23.0)	21.0 (19.0-23.0)	23.1 (21.0-24.8)	<b>0.04</b>
Status de fumante, no. (%):				1
Atualmente fuma	33 (25.6)	29 (26.1)	4 (22.2)	
Nunca fumou	69 (53.5)	59 (53.2)	10 (55.6)	
Fumante prévio	27 (20.9)	23 (20.7)	4 (22.2)	
Consumo de Álcool, no. (%):	53 (41.1)	46 (41.4)	7 (38.9)	1
Diabetes, no. (%):	10 (7.75)	8 (7.21)	2 (11.12)	0.92
Efeitos colaterais das drogas, no. (%):	48 (37.2)	41 (36.9)	7 (38.9)	0.670
Não aderente ao tratamento, no. (%):	14 (10.9)	10 (9.01)	4 (22.2)	<b>0.01</b>
Resistencia ao INH, no. (%):	9 (7.09)	9 (8.18)	0 (0.00)	0.66
Status do Escarro, no. (%):				0.18
+1	23 (17.8)	19 (17.1)	4 (22.2)	
+2	27 (20.9)	26 (23.4)	1 (5.56)	
+3	32 (24.8)	29 (26.1)	3 (16.7)	
Negativo	38 (29.5)	29 (26.1)	9 (50.0)	
Scanty	9 (6.98)	8 (7.21)	1 (5.56)	
Tempo para a detecção, no. (IQR):	192 (67.5-365)	194 (73.0-360)	178 (61.0-594)	0.99
Status de HIV no. (%):	1.00 (0.00-1.00)	1.00 (0.00-1.00)	1.00 (0.25-1.00)	0.32
log <sub>10</sub> CD4, no. (IQR):	5.03 (2.1-5.86)	5.08 (1.6-5.64)	4.81 (3.6-5.49)	0.82
Carga viral de HIV, no. (IQR):	35.1 (30.1-43.7)	35.1 (29.9-43.3)	35.4 (30.6-47.8)	0.74
ART, no. (%):	29 (38.2)	22 (34.9)	7 (53.8)	0.22
Supressão viral, no. (%):	20 (15.5)	17 (15.31)	3 (16.7)	0.99
Doenças extensas no raio X, no. (%):	91 (70.5)	78 (70.27)	13 (72.2)	0.87
Cavidades, no. (%):	67 (56.3)	60 (54.05)	7 (53.8)	0.35
Conversão de cultura no mês 2, no. (%):	75 (58.13)	65 (58.6)	10 (55.6)	0.81

Notas:

Fonte em negrito indica significância estatística

Abreviações :IQR: Intervalo Interquartil; IMC:Índice de massa corporal; INH: Droga Isoniazida; HIV: Virus da imunodeficiência humana. ART: Terapia Antirretrovial; XR: Raio-x

Os dados são apresentados como mediana e intervalo interquartil. A comparação entre os grupos foi feita com o teste Mann-Whitney U ou teste de Person 2.

Acredita-se que casos de TB com baciloscopia positiva transmitam *M. tuberculosis* de forma mais eficiente do que aqueles com baciloscopia negativa [15]. Além disso, estudos anteriores indicaram que o esfregaço de pacientes com TB positivos apresentam níveis mais elevados de proteína de fase aguda no sangue, bem como lesões pulmonares [16], indicando que a presença de *M. tuberculosis* no escarro pode estar associada a formas mais graves de tuberculose. Em nosso estudo, a proporção de pacientes com baciloscopia de escarro positiva para BAAR inicial foi maior no grupo TBDM (84,7% vs. 69,1%,  $p < 0,001$ ;). Notavelmente, após 30 dias do início da ATT, os esfregaços positivos foram mais frequentes na TBDM do que os não TB não DM (40,9% vs. 14,7%;  $p = 0,01$ ). Em sequência, perguntamos se a presença de lesões pulmonares cavitárias foi associada a cargas bacterianas aumentadas de amostras de escarro em pacientes com TBDM e TB pulmonar não-DM. Indivíduos não diabéticos apresentando com TB cavitária apresentaram maior frequência de detecção de BAAR positiva e também maior cargas bacterianas (por exemplo, AFB 3+) em comparação com indivíduos não diabéticos sem cavidades pulmonares (qui-quadrado  $P < 0,0001$ ). Curiosamente, observamos que em pacientes com TBDM, a TB cavitária não foi associada a aumentos adicionais nas cargas bacterianas avaliadas pela coloração AFB no escarro ( $p = 0,9439$  do qui-quadrado; Fig 1E). Essas observações sugerem que, no momento do diagnóstico da TB, o DM pacientes podem ter cargas bacterianas pulmonares maiores do que não DM ou que o DM causa uma patologia não cavitária que embala o *M. tuberculosis* para atingir as vias aéreas.

Em seguida, comparamos os grupos em relação aos valores quantitativos dos níveis plasmáticos dos biomarcadores inflamatórios. Na semana 0 do tratamento, apenas os marcadores Ferritina, PCR, SCD14, IL-6, IL-8 e IL1-RA demonstraram diferenças de valor estatisticamente significativas ( $P < 0,05$ ; Tabela 2). O restante dos biomarcadores inflamatórios aferidos ou não apresentaram um valor de  $p$  estatisticamente significativo, ou seus valores não apresentaram diferença entre os grupos com defecho positivo e negativo. Dentre os pacientes com diabetes mellitus positivo, notou-se que apenas o marcador IL1-RA possuía uma diferença

estatisticamente significativa na comparação de desfechos. Além da comparação direta entre os grupos dentro de um mesmo período de aferição (semanas 0, 8 e 20), foi também feita uma análise do delta desses valores de biomarcadores (entre a semana 0 e semana 8) a fim de verificar se a variância nesse período poderia ser um indicativo de falha terapêutica (tabela 2).

**Tabela 2.** Níveis séricos de biomarcadores inflamatórios na semana 0

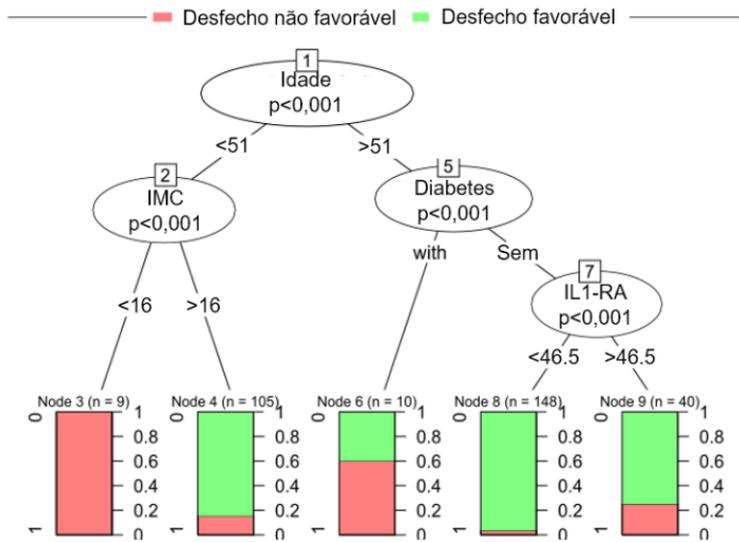
	Desfecho		não Favorável P	Valor
	Favorável (n=272)	Favorável (n=44)		
HO-1 (ng/mL)	17.2 (11.8-22.3)	16.0 (12.6-19.2)		0.62
8-hydroxy-2-deoxyguanosine (ng/mL)	11.5 (8.93-14.2)	9.70 (6.23-14.2)		0.12
CRP (mg/L)	42.2 (26.5-74.6)	69.3 (44.7-109)		<b>0.03</b>
SAP (mg/mL)	45.5 (35.4-59.8)	38.9 (29.6-47.7)		0.08
Haptoglobin (mg/mL)	476 (237-1817)	317 (247-384)		0.08
a2macroglobulin (mg/mL)	1242 (993-1550)	1143 (1035-1349)		0.22
procalcitonin (ng/mL)	3.03 (1.85-4.25)	3.18 (1.45-3.45)		0.45
Ferritin (ng/mL)	236 (118-436)	533 (163-936)		<b>0.03</b>
tPA (ng/mL)	6.80 (5.68-9.26)	7.64 (5.04-9.75)		0.88
Fibrinogen (ng/mL)	4519 (3654-5588)	4064 (3239-5632)		0.48
SAA (mcg/mL)	16.2 (12.1-20.5)	14.6 (11.7-20.6)		0.42
MMP-1 (ng/mL)	17.2 (10.5-27.8)	13.9 (9.54-22.7)		0.41
MMP-3 (ng/mL)	18.7 (12.3-28.1)	28.1 (18.5-36.8)		0.05
MMP-7 (ng/mL)	4.17 (3.00-5.59)	4.14 (2.53-5.51)		0.6
MMP-8 (ng/mL)	11.0 (5.13-28.8)	17.8 (5.06-40.6)		0.52
MMP-9 (ng/mL)	205 (123-347)	241 (153-373)		0.42
MMP-10 (ng/mL)	2.18 (1.74-2.65)	2.09 (1.94-2.90)		0.52
MMP-12 (pg/mL)	168 (122-236)	168 (78.8-252)		0.98
TIMP-1 (ng/mL)	285 (216-392)	327 (251-428)		0.41
TIMP-2 (ng/mL)	104 (94.0-114)	110 (99.7-129)		0.14
TIMP-3 (ng/mL)	28.4 (25.5-33.6)	32.7 (25.9-37.1)		0.16
TIMP-4 (ng/mL)	1.87 (1.53-2.33)	1.96 (1.54-2.17)		0.88
CCL11 (pg/mL)	108 (77.2-159)	143 (87.3-152)		0.79
GMCSF (pg/mL)	12.8 (9.20-15.6)	13.1 (11.4-15.4)		0.76
IFN-a2 (pg/mL)	10.9 (7.11-18.7)	13.4 (9.31-20.3)		0.31
IFN-g (pg/mL)	19.2 (6.48-33.5)	32.5 (9.98-91.6)		0.23
IL-10 (pg/mL)	6.65 (4.55-10.5)	7.51 (5.12-8.72)		0.86
IL-12p70 (pg/mL)	1.04 (0.51-2.00)	1.13 (0.81-3.96)		0.26
CXCL10 (ng/mL)	2.13 (1.48-3.85)	2.91 (2.12-5.24)		0.35
CCL4 (pg/mL)	24.9 (15.8-35.2)	23.8 (14.2-34.2)		0.54

TNF-a (pg/mL)	12.0 (7.66-20.7)	17.3 (12.5-26.3)	0.07
SCD14 (microg/mL)	3.40 (2.74-4.66)	4.62 (3.38-5.99)	<b>0.02</b>
CCL3 (pg/mL)	1.93 (1.06-6.94)	2.18 (0.77-6.83)	0.82
VEGF (pg/mL)	138 (2.15-363)	85.5 (3.48-357)	0.97
IL-17A (pg/mL)	2.63 (1.94-4.00)	3.04 (2.33-5.91)	0.1
IL-1RA (pg/mL)	13.8 (2.37-48.6)	46.0 (6.53-77.9)	<b>0.07</b>
IL-1a (pg/mL)	1.15 (0.55-2.23)	1.19 (0.77-2.32)	0.75
IL-1b (pg/mL)	3.92 (2.58-5.42)	4.55 (2.67-6.01)	0.56
IL-6 (pg/mL)	10.8 (5.06-22.8)	23.4 (11.0-61.9)	<b>0.02</b>
IL-8 (pg/mL)	14.7 (9.02-24.1)	21.4 (14.4-33.6)	<b>0.05</b>

Utilizando os dados obtidos na análise de marcadores associados a desfecho clínico nos pacientes com TB, observou-se que pacientes com Diabetes mellitus positiva, IMC maior e/ou níveis mais elevados de IL-1RA (antagonista de receptor de interleucina 1) tinham maior probabilidade de desfecho um clínico desfavorável, com valores de p menor que 0,001 (figura1).

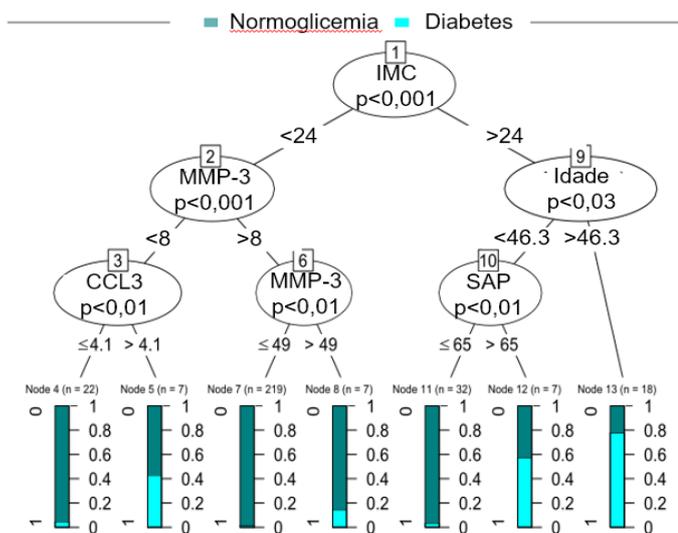
Utilizando os dados obtidos na análise de marcadores associados a desfecho clínico nos pacientes com TB, observou-se que pacientes com Diabetes mellitus positiva, IMC maior e/ou níveis mais elevados de IL-1RA (antagonista de receptor de interleucina 1) tinham maior probabilidade de desfecho um clínico desfavorável, com valores de p menor que 0,001 (figura1).

**Figura 01.** Arvore de decisão comparando desfechos e níveis de IL-1RA, IMC e status para diabetes



Foram também identificados marcadores associados especificamente à comorbidade TBDM. Uma estrutura de inferência condicional foi realizada para criar uma árvore de decisão, baseada nos dados colhidos em todas as semanas de tratamento (semana 0, 8 e 20) e de todos os pacientes. É possível observar que pacientes com um IMC maior, mais velhos ou com maiores níveis de CCL3, MMP-3 e SAP apresentaram diabetes com uma maior frequência (figura 2).

**Figura 01.** Árvore de decisão comparando desfechos e níveis de IL-1RA, IMC e status para diabetes



## 6. DISCUSSÃO

Compreender o impacto do DM na suscetibilidade à TB em países que sofrem com a dupla carga dessas doenças será fundamental para inaugurar estratégias de controle focadas e adaptadas às tendências epidemiológicas. O presente estudo descreve aspectos clínicos, radiográficos e microbiológicos características de indivíduos com comorbidade TBDM em comparação com pacientes com TB não-DM recrutados em um centro de referência de atenção primária em tuberculose no Brasil, que apresenta uma das maiores taxas de cura de TB por tratamento do país.

A prevalência de doenças não transmissíveis, incluindo o DM, aumenta com a idade [19,12]. Nossa descoberta de que os pacientes com TBDM eram, em média, mais velhos do que os indivíduos com TB não diabéticos refletem no padrão. Segundo dados da OMS, há maior prevalência de TB em adultos jovens, especialmente do sexo masculino [21]. A associação entre gênero e DM parece ser mais complexa, já que diferenças no estilo de vida podem causar alterações no risco de desenvolver DM,

influenciando a prevalência desta doença em mulheres e homens. Descobrimos que a maioria da população de TB pulmonar aqui avaliada era composta por homens; no entanto, não conseguimos detectar diferenças de gênero.

Nesse estudo, foi observada uma associação entre o aumento dos níveis de IL1-RA e a falha terapêutica no tratamento de tuberculose, o que corrobora com os resultados encontrados por Zhang *et al* em um estudo de coorte prospectivo realizado na população chinesa [22], contudo em sua coorte não foi aferido o status dos pacientes quanto à diabetes mellitus. Outros estudos que avaliaram o desfecho terapêutico em pacientes TBDM incluem Goletti *et al* [23] e Salgado-Bustamante *et al* [24] encontraram associações diferentes do presente estudo, como por exemplo a diminuição dos níveis de IL1-RA em Goletti, e o aumento de MMP-1 E MMP-2 em Salgado-Bustamante, associados à falha terapêutica. Contudo, os estudos anteriores aferiram uma quantidade significativamente menor de biomarcadores em relação ao presente estudo, o que nos impede de ter uma evidência mais sólida em relação ao estado atual dos biomarcadores na avaliação do tratamento para TB.

Nesse estudo, foi evidenciada uma associação entre uma idade acima de 46.3 anos, aumentos dos níveis de SAP e a maior presença de diabetes mellitus nos pacientes com TBDM. Diversos estudos corroboram a maior relação da idade com a incidência de diabetes mellitus, como Gil-santana *et al* [9] e Gilliard *et al* [25], ambos estudos de coorte retrospectivos realizados no Brasil na Índia em pacientes com TBDM. Contudo, em relação aos biomarcadores nos pacientes de TB associada à DM, não foram encontrados estudos de confiabilidade científica que aferissem níveis de SAP e os relacionasse ao status para diabetes. Gil-Santana apresenta no seu estudo de coorte a análise de biomarcadores em alguns pacientes do seu estudo, porém a confiabilidade de sua análise foi limitada devido à limitações nas coletas dos biomarcadores em sua amostra.

## 7. CONCLUSÃO

Através do presente estudo, foi possível aferir e estabelecer um perfil dos biomarcadores inflamatórios nos pacientes com TBDM. Os níveis ou a variância de certos marcadores inflamatórios em pacientes com a comorbidade TB-DM podem ser considerados uma ferramenta em potencial para antecipar falha terapêutica no tratamento de TB, especialmente quando uma combinação de marcadores é utilizada em conjunto com parâmetros clínicos tradicionais para estabelecer uma árvore de decisão, como em nossos dados onde a relação IMC e IL1RA poderia ser utilizada para antecipar a falha terapêutica. Foi também analisada uma associação entre certos biomarcadores e a presença ou não de diabetes mellitus em pacientes com TB (SAP, MMP-3, CCL-3). Contudo, devido às limitações especialmente quanto aos pacientes nos quais os dados estiveram disponíveis, pode não ser possível reproduzir com fidelidade científica os mesmos resultados em outros estudos. O presente estudo ademais reforça a necessidade de mais estudos na área que ativamente busquem

relacionar uma combinação de biomarcadores inflamatórios e parâmetros clínicos ao desfecho terapêutico, apontando alguns biomarcadores que podem ser de interesse inicial, a fim de corretamente identificar um grupo com eventual aplicabilidade na clínica médica.

## 8. REFERÊNCIAS

1. Dooley KE, Chaisson RE (2009) Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis* 9: 737–746. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70282-8 PMID: 19926034
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H (2004) Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27: 1047–1053. PMID: 15111519
3. International Diabetes Federation (2016) *IDF Diabetes Atlas 7th edition*. [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas) (acessado em 04/04/2020)
4. World Health Organization (2020) *Global tuberculosis report*. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report](http://www.who.int/tb/publications/global_report) (acessado em 06/06/2020).

5. Malerbi DA, Franco LJ (1992) Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30–69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care* 15: 1509–1516. PMID: 1468278
6. Reis-Santos B, Gomes T, Locatelli R, de Oliveira ER, Sanchez MN, Horta BL, et al. (2014) Treatment outcomes in tuberculosis patients with diabetes: a polytomous analysis using Brazilian surveillance system. *PLoS One* 9: e100082. doi: 10.1371/journal.pone.0100082 PMID: 25003346
7. Jeon CY, Murray MB (2008) Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med* 5: e152. doi: 10.1371/journal.pmed.0050152 PMID: 18630984
8. Andrade BB, Pavan Kumar N, Sridhar R, Banurekha VV, Jawahar MS, Nutman TB, et al. (2014) Heightened plasma levels of heme oxygenase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-4 as well as elevated peripheral neutrophil counts are associated with TB-diabetes comorbidity. *Chest* 145: 1244– 1254. doi: 10.1378/chest.13-1799 PMID: 24458266
9. Gil-Santana L, Almeida-Junior JL, Oliveira CA, Hickson LS, Daltro C, Castro S, Kornfeld H, Netto EM, Andrade BB. Diabetes is associated with Worse Clinical presentation in Tuberculosis Patients from Brazil: A cohort Study. *PLoS One*. 2016 Jan 11;11(1):e0146876. doi: 10.1371/journal.pone.0146876. PMID: 26752596; PMCID: PMC4709051.
10. Ministério da Saúde, Brasil (2015) Programa Nacional de Controle da Tuberculose. (assessed on 15/04/2020).
11. Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin Pde T, et al. (2009) III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol* 35: 1018–1048. PMID: 19918635
12. World Health Organization (2013) Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. Editor: World Health Organization
13. Manual de recomendações para controle da tuberculose no Brasil, 2ª edição

atualizada.

14. Sullivan T, Ben Amor Y. Co-management of tuberculosis and diabetes: challenges and opportunities in the developing world. *PLoS Med.* 2012;9(7):e1001269.
15. . Faurholt JD, Range N, PrayGod G, Jeremiah K, Faurholt-Jepsen M, Aabye MG, et al. The role of diabetes on the clinical manifestations of pulmonary tuberculosis. *Trop Med Int Health.* 2012;17(7): 877-83.
16. . Balakrishnan S, Vijayan S, Nair S, Subramoniapillai J, Mrithyunjayan S, Wilson N, et al. High diabetes prevalence among tuberculosis cases in Kerala, India. *PLoS One.* 2012; 7(10):e46502.
17. Adepoiyibi T, Weigl B, Greb H, Neogi T, McGuire H. New screening technologies for type 2 diabetes mellitus appropriate for use in tuberculosis patients. *Public Health Action.* 2013;3(Suppl 1):S10-7
18. Nascimento CV, Soares SM, Vianna MS. O Manejo integrado da tuberculose e diabetes mellitus na perspectiva de gestores de saúde. *Rev Enferm UFPE On Line.* 2017;11(7):2654-63.
19. Jiménez CME, Cruz HLP, García GL, Ferreyra RL, Delgado SG, Bobadilla DVM, et al. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(3):354-6.
20. León CM. Diabetes mellitus mal controlada como factor de riesgo para tuberculosis resistente en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión durante el periodo 2010-2012. *Interciencia.* 2014;5(1): 35-40.
21. Nascimento CV, Soares SM, Vianna MS. O Manejo integrado da tuberculose e diabetes mellitus na perspectiva de gestores de saúde. *Rev Enferm UFPE On Line.* 2017;11(7):2654-63
22. World Health Organization. *World report on Ageing and Health.* 2015;
23. Chiara Baglioni, Nanovska S, Regen W, Spiegelhalter K, Feige B, Nissen C, et al. Sleep and Mental Disorders: A Meta-Analysis of Polysomnographic

Research.

24. Gil CU, Moore DAJ. Comorbilidad de tuberculosis y diabetes: Problema aún sin resolver. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014;31(1):137-42.
25. Adepoiyibi T, Weigl B, Greb H, Neogi T, McGuire H. New screening technologies for type 2 diabetes mellitus appropriate for use in tuberculosis patients. *Public Health Action*. 2013;3(Suppl 1):S10-7.
26. . Abreu RG, Sousa AIA, Oliveira MRF, Sanchez MN. Tuberculose e diabetes: relacionamento probabilístico de bases de dados para o estudo da associação entre ambas doenças. *Epidemiol Serv Saude*. 2017;26(2):359-68.
27. Castellanos-Joya M, Delgado-Sánchez G, Ferreyra-Reyes L, CruzHervert P, Ferreira-Guerrero E, Ortiz-Solís G, et al. Resultados de la implementación de un modelo piloto para triage bidireccional y gestión conjunta de pacientes con tuberculosis pulmonar y diabetes mellitus en México. *PLoS One*. 2014;9(9):e106961.