

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

Erika Cavalheiro Skupien

**Relação entre leptina e marcadores inflamatórios
com a força muscular respiratória e periférica,
em pacientes com tuberculose ativa.**

Porto Alegre, 2015.

Erika Cavalheiro Skupien

**Relação entre leptina e marcadores inflamatórios
com a força muscular respiratória e periférica,
em pacientes com tuberculose ativa**

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

Orientadora: Profa. Dra. Denise Rossato Silva

Porto Alegre, 2015

CIP - Catalogação na Publicação

Cavalheiro Skupien, Erika
Relação entre leptina e marcadores inflamatórios
com a força muscular respiratória e periférica, em
pacientes com tuberculose ativa. / Erika Cavalheiro
Skupien. -- 2015.
81 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, 2015.

1. Tuberculose. 2. leptina. 3. citocinas. 4. força
muscular. 5. índice de massa corporal. I. Rossato
Silva, Denise, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação de mestrado à Pietra, minha filha muito amada, que me faz a cada dia uma pessoa melhor, mesmo ainda em formação dentro de mim.

AGRADECIMENTOS

Ao meu esposo Jonas, pelo incentivo diário, pela compreensão de minha ausência e apoio nunca deixando que desistisse de meus sonhos...

Aos meus pais, pela educação e amor que me deram, me apoiando nas dificuldades e pelo amor dedicado a mim incondicionalmente...

As minhas irmãs, Michele e Sandrini pelo carinho e apoio...

A minha tia Regina e minha prima Liége pela disposição, carinho e empréstimo da casa, fundamental para minha permanência em Porto Alegre

A minha orientadora Denise Rossato Silva, por ter acreditado e confiado em mim, me auxiliando e mostrando o caminho para realização desse trabalho, e por toda sua paciência...

As minhas colegas Sandra e Tassia pelo auxílio na execução dessa pesquisa...

Aos funcionários do Centro de Pesquisa Experimental do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Marina, Patrícia e Jefferson, pelo auxílio dedicado a essa pesquisa...

Aos pacientes que colaboraram com a realização dessa pesquisa...

Meu muito obrigada a todos!

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

Isaac Newton

Lista de Abreviaturas

AIDS= Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

CD4= *cluster of differentiation* ou contagem de linfócitos CD4

DM= dinamometria manual

ELISA= *enzyme linked immunosorbent assay*

HIV= vírus da imunodeficiência humana

IL= interleucina

OMS= Organização mundial de saúde

Mtb= *Mycobacterium tuberculosis*

PEmax= pressão expiratória máxima

PImax= pressão inspiratória máxima

SIM= Sistema de Informação sobre Mortalidade

SINAN= Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SR= Sintomático respiratório

TNF= fator de necrose tumoral

TB= tuberculose

TRM-TB= Teste rápido molecular

Lista de figuras

Figura 1: Incidência de TB entre 1990-2013 (em milhões por ano)	19
Figura 2: Número absoluto de óbitos por TB entre 1990-2013 (em milhões por ano)....	20
Figura 3: Prevalência de casos novos de tuberculose no Brasil dos anos 1990 a 2013 por 100.000 habitantes	21
Figura 4: Índices de mortalidade por tuberculose no Brasil (excluídos casos de coinfeção pelo HIV) de 1990 a 2013.....	22
Figura 5: Patogênese da tuberculose	25

Lista de tabelas

Tabela 1: Série histórica dos encerramentos por cura e abandono do tratamento de casos novos de tuberculose pulmonar bacilífera, de Porto Alegre, no período de 2001 a 2012.....	24
---	----

Lista de quadros

Gráfico 1 : Distribuição da Incidência das Formas de Tuberculose em residentes de Porto Alegre de 2001 a 2013	23
--	----

SUMÁRIO

1. Revisão da literatura.....	16
1.1 Tuberculose.....	16
1.1.1 Definição	16
1.1.2. Epidemiologia	17
1.1.2.1. Epidemiologia no Mundo	18
1.1.2.2. Epidemiologia no Brasil	20
1.1.2.3 Epidemiologia no Rio Grande do Sul e em Porto Alegre	23
1.2. Patogênese	25
1.3. Diagnóstico	26
1.3.1 Sinais e Sintomas	26
1.3.2. Busca de Casos de Tuberculose Pulmonar	27
1.3.3. Diagnóstico microbiológico	28
1.3.3.1. Baciloscopia direta do escarro	28
1.3.3.2. Cultura do escarro e outras secreções	29
1.3.4. Teste rápido molecular (TRM-TB)	30
1.3.5. Diagnóstico Radiológico	31
1.4. Força Muscular Respiratória na tuberculose	31
1.5. Força Muscular Periférica na tuberculose	34
1.6. Leptina e a tuberculose	36
1.7. Fator de Necrose Tumoral-Alfa e tuberculose	37
1.8. Interleucina-6 e tuberculose	39
1.9 Estado Nutricional e a tuberculose	40
2 Justificativa	42
3 Objetivos	44

3.1 Objetivo geral	44
3.2 Objetivos específicos	44
4. Artigo em Português	45
Resumo	46
Introdução	48
Métodos	50
Resultados	53
Discussão	55
Referências	60
Tabelas	67
5. Referências da Revisão de Literatura	76
6. Conclusões	81
7. Considerações finais	82

RESUMO

Base Teórica: A fraqueza muscular faz parte da síndrome consumptiva, que é reconhecida há longo prazo como uma característica da TB. As citocinas pró-inflamatórias são as candidatas iniciais como agentes causadoras das alterações metabólicas da TB. O objetivo deste estudo é avaliar a força muscular respiratória e periférica de pacientes hospitalizados com TB pulmonar e relacionar esses achados com os níveis séricos de leptina, IL-6 e TNF- α .

Métodos: Estudo transversal, com coleta de dados prospectiva. Pacientes hospitalizados com diagnóstico de TB pulmonar. Foram aferidas a força máxima voluntária de preensão manual, a pressão inspiratória máxima (PI_{máx}) e a pressão expiratória máxima (PE_{máx}). Sangue venoso foi coletado da região cubital para a dosagem de leptina, IL-6 e TNF- α .

Resultados: Foram incluídos 36 pacientes. A média de idade foi de 37,9 \pm 16,8 anos e a maioria (69,4%) era do sexo masculino e da raça branca (55,6%). Quatorze pacientes (38,4%) eram HIV positivos. O IMC foi \leq 18,5 kg/m² em 15 (41,7%) pacientes. A PE_{máx}, PI_{máx} e a força de preensão manual bilateral encontravam-se reduzidas na maioria dos pacientes. As mulheres e os pacientes com infiltrados pulmonares em lobos superiores na radiografia de tórax apresentaram níveis séricos maiores de leptina. Os pacientes que referiram febre e aqueles com cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis* tiveram níveis séricos mais elevados de IL-6. Também foram encontradas uma correlação positiva entre IMC e níveis séricos de leptina, e uma correlação inversa entre a idade e os níveis séricos de TNF- α .

Conclusão: Identificamos uma redução da força muscular respiratória e periférica nos pacientes com TB ativa, e demonstramos uma associação entre os níveis séricos de

leptina, TNF- α e IL-6 e algumas características clínicas e radiológicas. Não houve associação entre a força muscular respiratória e periférica com os níveis séricos de leptina, IL-6 e TNF- α . Estudos futuros, com um tamanho amostral maior e com um grupo controle, são necessários para elucidar esses achados.

Palavras-chave: tuberculose; leptina; citocinas; índice de massa corporal; força muscular.

ABSTRACT

Background: Muscle weakness is part of the wasting syndrome, which is recognized for long-term as a characteristic of TB. Proinflammatory cytokines are candidates as the initial causative agents of the metabolic changes in TB. The objective of this study is to assess the peripheral and respiratory muscle strength in patients hospitalized with pulmonary TB and relate these findings with leptin, IL-6 and TNF- α serum levels.

Methods: Cross-sectional study with prospective data collection. Hospitalized patients diagnosed with pulmonary TB. Maximal voluntary handgrip strength, maximal inspiratory pressure (MIP) and maximum expiratory pressure (MEP) were measured. Venous blood was collected from the cubital region for leptin, IL-6 and TNF- α dosage.

Results: We included 36 patients. The mean age was 37.9 ± 16.8 years and the majority (69.4%) were male and white (55.6%). Fourteen patients (38.4%) were HIV positive. BMI was ≤ 18.5 kg / m² in 15 (41.7%) patients. The MEP, MIP and bilateral handgrip strength were reduced in most patients. Women and patients with pulmonary infiltrates in the upper lobes on chest radiography showed higher serum leptin levels. Patients who reported fever and those with positive culture for *Mycobacterium tuberculosis* had higher serum levels of IL-6. We have also found a positive correlation between BMI and serum leptin levels, and an inverse correlation between age and serum levels of TNF- α .

Conclusion: We identified a reduction of peripheral and respiratory muscle strength in patients with active TB, and demonstrated an association between serum levels of leptin, TNF- α and IL-6 and some clinical and radiological features. There was no association between respiratory and peripheral muscle strength with leptin, IL-6 and TNF- α serum levels. Further studies with a larger sample size and a control group are needed to elucidate these findings.

Keywords: tuberculosis; leptin; cytokines; body mass index; muscle strength

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Tuberculose

1.1.1 Definição

A tuberculose (TB) é transmitida através do ar, de indivíduo doente pulmonar bacilífero ao espirrar, falar ou tossir lançando assim gotículas contendo o bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. As gotículas com até 5 μ de diâmetro com 1 a 2 bacilos podem atingir os alvéolos. E a detecção das lesões primárias ocorrerá em média de 4 a 12 semanas após a infecção pelo *M.tuberculosis*(1).

A infecção pelo *M.tuberculosis* é diferente de doença, pois a infecção indica apenas a presença dos organismos, os quais podem ou não causar a doença clinicamente significativa. Assim quando a pessoa estiver com o sistema imunológico debilitado e infectada pelo *M.tuberculosis* imunodeprimida, a infecção pode ser reativada para produzir doença comunicável e potencialmente ameaçadora de vida(2).

A maioria dos novos casos de doença pulmonar ocorre em torno de 12 meses após a infecção inicial. A probabilidade de o indivíduo vir a ser infectado, e de que essa infecção evolua para a doença, depende de múltiplas causas, destacando-se, dentre estas, a idade avançada, as condições socioeconômicas e algumas condições médicas (*diabetes mellitus*, alcoolismo, silicose, uso prolongado de corticosteroides ou outros imunossupressores, neoplasias, uso de drogas, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e pacientes submetidos à gastrectomia ou *by-pass* intestinal). Na presença do HIV essa probabilidade aumenta bastante(1).

A cura bacteriológica independe das complicações pulmonares, pois as sequelas pulmonares podem permanecer devido à destruição do parênquima pulmonar e da arquitetura brônquica, levando o indivíduo a um distúrbio ventilatório

obstrutivo e/ou restritivo, infecções respiratórias de repetição, formação de bronquiectasias, hemoptise, atelectasias e empiemas(1).

1.1.2 Epidemiologia

A maior prevalência é observada em áreas de grande concentração populacional, e precárias condições socioeconômicas e sanitárias. A distribuição da doença é mundial, com tendência decrescente da morbidade e mortalidade nos países desenvolvidos. Entretanto em áreas com elevada prevalência de infecção pelo HIV, vem ocorrendo estabilização, ou aumento do número de casos e óbitos por TB (1). O número de mortes por TB no mundo vem diminuindo, estima-se que em 1990 ocorreram 1,3 milhões de mortes por TB, e em 2012 esse número caiu para 940 mil, representando uma queda de 45%.(3)

Com o esquema de tratamento atual a mortalidade é relacionada ao desempenho dos programas de controle, uma vez que, em geral todos têm a chance de cura diante de um diagnóstico precoce e tratamento correto. Assim a análise da mortalidade deve considerar a distribuição geográfica, os grupos etários e a associação com o HIV(1).

Existem três fatores avaliados em epidemiologia, são eles: a frequência da ocorrência da doença, a distribuição e os seus fatores determinantes. Para isso o Brasil tem um sistema para o correto monitoramento da doença chamado Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) representando dados relacionados à morbidade enviados pelos programas estaduais de controle da TB, e o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Ambos são utilizados como indicadores sociais

da doença para que assim seja possível o direcionamento de pesquisas e investimentos na área específica (3;4).

1.1.2.1 Epidemiologia no Mundo

Em 2013 foi estimado que 9 milhões de pessoas que desenvolveram a TB, destes 56% foram nas regiões do Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental, e um quarto na Região Africana, que teve a maior taxa de casos e de óbitos em relação à população (5). Entretanto foram notificados 6,1 milhões de casos de tuberculose à Organização Mundial de Saúde, desses 5,7 milhões foram de casos novos, sendo 3 milhões de casos não foram diagnosticados ou não notificados aos programas de controle a TB, assim são necessários mais esforços para fechar essa lacuna. Índia e China, sozinhas, foram responsáveis por 24% e 11% do total de casos, respectivamente(5). Estima-se que 1,1 milhão (13%) dos 9 milhões de pessoas que desenvolveram TB em 2013 eram HIV-positivos, e cerca de 75% desses casos foram na Região Africana (5)

A África Subsaariana apresenta os maiores índices de tuberculose ativa per capita, impulsionado principalmente pela epidemia do HIV. A Ásia apresenta o maior número absoluto de casos, com a Índia e a China apresentando a maior carga da doença no mundo. Nos Estados Unidos e na maioria dos países da Europa Ocidental, os casos ocorrem em residentes estrangeiros e imigrantes de países em que a tuberculose é epidemia(6). Em 2013 foram registrados 56% dos casos de TB na Ásia, 29% na região Africana e em menores proporções nas Regiões Europeia (4%) e Americanas (3%) (5).

A maioria dos casos de TB e dos óbitos ocorreram entre os homens, porém a TB permanece entre as três principais causas de morte de mulheres no mundo (5). Em

2013 foram 510 000 óbitos entre mulheres pela TB, sendo 330 000 HIV negativas e 180 000 HIV positivas(5).

A administração de antirretrovirais em pessoas HIV positivas, reduz em até 65% o risco de morbidades e mortalidade decorrente da tuberculose, independente da contagem de CD4. E quando combinado com a terapia preventiva com isoniazida apresenta impacto importante na sobrevivência. A tuberculose (TB) ativa em pessoas que vivem com HIV/AIDS é a condição de maior impacto na mortalidade por AIDS e por TB no país. (7)

A taxa de mortalidade por TB vem diminuindo, ficando 45% menor no período de 1990 a 2013 e a taxa de prevalência 41% menor. A taxa de incidência reduziu em média 1,5% ao ano entre 2000 e 2013, e 0,6% menor entre 2012 e 2013 (Figura 1 e 2). A meta da OMS para 2015 é de uma redução de 50% no número de mortes por TB, chegando até 2035 uma redução de 95% no número de óbitos e 90% no número de casos (5).

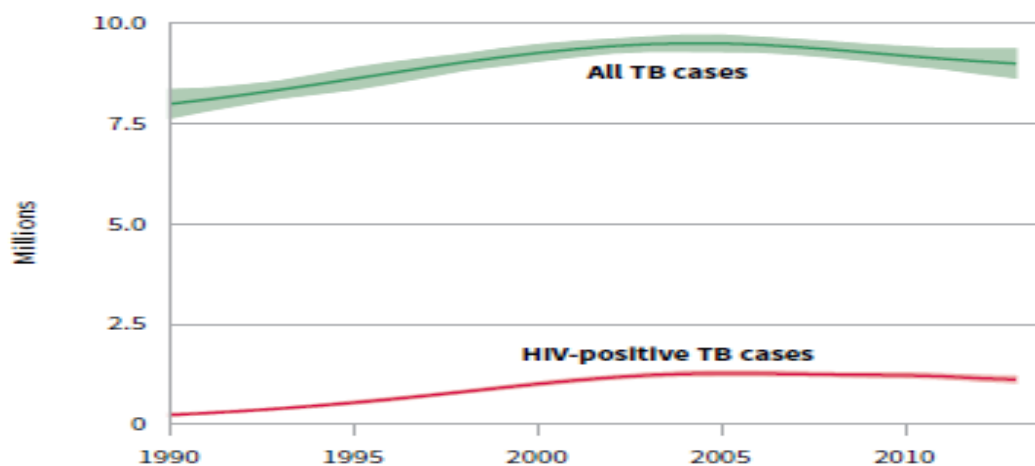


Figura 1 : Incidência de TB entre 1990-2013 (em milhões por ano) e TB associado a HIV positivo. Fonte: World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. 1-171. 2014.

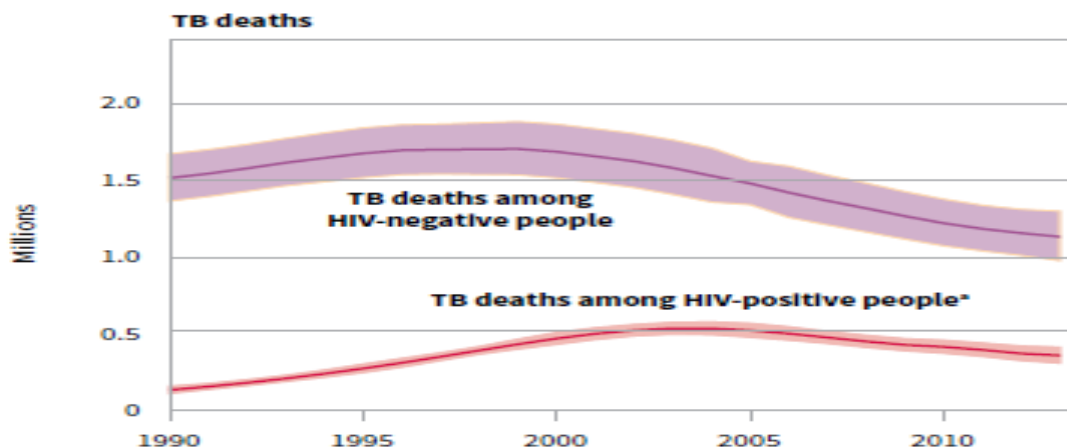


Figura 2 : Número absoluto de óbitos por TB, e TB associado a HIV positivo entre 1990-2013 (em milhões por ano). Fonte: World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. 1-171. 2014.

1.1.2.2. Epidemiologia no Brasil

O Brasil está entre os 22 países que concentram 80% dos casos de tuberculose no mundo, ocupando a 16^a posição em número absoluto de casos(3). No ano de 2013 no Brasil houve 71.123 casos novos de tuberculose diagnosticados, uma incidência de 35,4/100.000 habitantes, demonstrando uma redução quando comparado a dados de 2003 quando o valor foi de 44,4/100.000 habitantes, uma redução de 20,4% em dez anos (Figura 3).

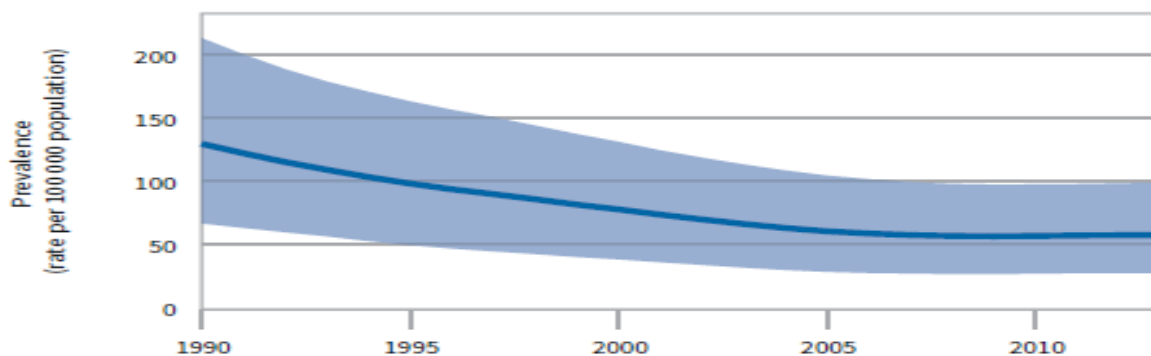


Figura 3: Prevalência de casos novos de tuberculose no Brasil dos anos 1990 a 2013 por 100.000 habitantes. Fonte: World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. Anexo 2.

A taxa de incidência da TB por regiões do país variou, sendo que nas regiões Sul e Centro-oeste foi de aproximadamente 30 casos/100.000 habitantes e nas regiões Norte, Nordeste e Sudeste aproximadamente 50 casos/100.000 habitantes(6).

Em 2013 os maiores índices de incidência ficaram nas regiões Norte (45,2/100.000 hab), Sudeste (37,1/100.000 hab) e Nordeste (34,7/100.000 hab). Os estados do Amazonas, Rio de Janeiro, Mato Grosso e Pernambuco apresentaram coeficientes acima do valor nacional. Dentre as capitais com maior incidência estão Cuiabá, Recife e Porto Alegre (3).

No último relatório da OMS para o controle da TB, metas para 2015, o Brasil juntamente com a Federação Russa, Índia, China e África do Sul, concentram quase 50% dos casos mundiais de tuberculose(5). Dos casos novos diagnosticados em 2013 no Brasil, 59,2% realizaram o teste diagnóstico de HIV, sendo nesse ano o percentual de coinfeção no país de 9,8% (3).

Um dos indicadores mais importantes de avanço no controle da tuberculose no mundo é o sucesso no tratamento, que chegou a 87% em 2011, contra 69% em 2000. Isso demonstra melhoria na prestação do cuidado e serviços de qualidade na maioria

dos países. O Brasil está entre os países que pactuou as metas da OMS para o controle da tuberculose até 2015, e que até 2012 mostrou empenho e melhoria no registro, documentação e assistência aos infectados pela TB, mas ainda há muito a ser feito para total controle e erradicação, principalmente com a epidemia HIV(8).

A mortalidade por TB vem apresentando uma tendência à redução nas últimas décadas, sendo em 2012 o país alcançou as metas estabelecidas pela OMS em consonância com os Objetivos para o Milênio, de reduzir pela metade o coeficiente de mortalidade por tuberculose em relação a 1990 (Figura 4). Os estados do país com maiores coeficientes de mortalidade foram o Rio de Janeiro, Pernambuco e Amazonas, e as capitais foram Recife, Belém e Rio de Janeiro(3).

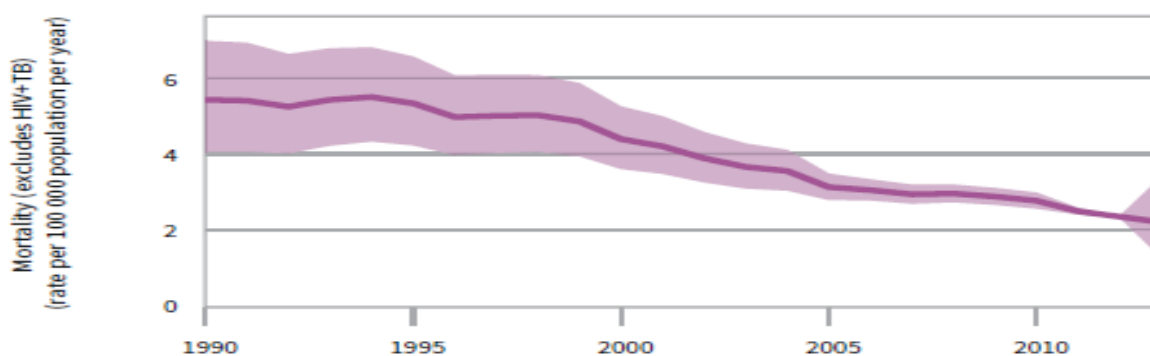


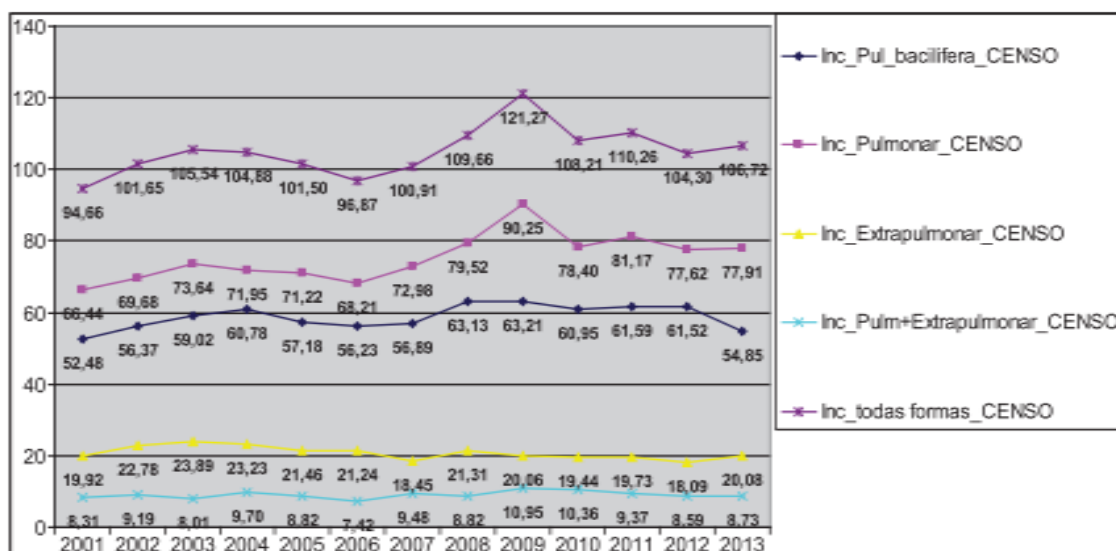
Figura 4: Índices de mortalidade por tuberculose no Brasil (excluídos casos de coinfeção pelo HIV) de 1990 a 2013. Fonte: World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. Anexo 2.

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

O Rio Grande do Sul, juntamente a Santa Catarina e São Paulo concentram 6,2% dos casos de TB HIV (1).

Em Porto Alegre, no ano de 2011, a incidência de todas as formas clínicas de tuberculose foi 110 casos/100000hab, e da tuberculose pulmonar foi 81 casos/100.000 hab, da pulmonar bacilífera 62 casos/100.000 hab, da extrapulmonar 20 casos/100000 hab e a pulmonar + extrapulmonar foi 9 casos/100000hab(9). Em 2013 pode-se perceber um aumento na incidência de tuberculose de todas as formas clinicas totalizando 106,72 casos/100.000habitantes, com exceção da forma pulmonar bacilífera (Gráfico 1).(10)

Gráfico 1 : Distribuição da Incidência das Formas de Tuberculose em residentes de Porto Alegre de 2001 a 2013.



Fonte: Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre, Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Ano XVI. 2014

Quanto a gênero e raça, foi verificado entre os anos de 2007 a 2011 que a incidência da tuberculose pulmonar bacilífera em mulheres negras é igual à de homens brancos, enquanto a incidência de homens de raça/cor negra/parda se mantém em patamar mais elevado e o risco é duas vezes o de homens raça/cor branca(9).

Quanto à distribuição dos casos novos de TB pulmonar bacilífera de Porto Alegre por faixa etária no ano de 2011, a mais incidente foi a faixa etária dos 20 a 29 anos, seguida pela de 30 a 39 anos, 40 a 49 anos, e ficando por último a faixa etária acima dos 80 anos. Fazendo uma análise de 10 anos de tratamento em Porto Alegre, percebe-se que aproximadamente 70% dos pacientes tiveram cura, distante da meta preconizada pelo Ministério da Saúde que é de 85% para todas as formas clínicas da tuberculose. Entretanto avaliando-se apenas os HIV negativos o percentual de cura chega a 80%. (7;9)

Tabela 1: Série histórica dos encerramentos por cura e abandono do tratamento de casos novos de tuberculose pulmonar bacilífera, de Porto Alegre, no período de 2001 a 2012. Fonte: Fonte: Secretaria municipal de saúde de Porto Alegre, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. 54, 1-3. 2014(9)

Ano	Cura		Abandono		Total N
	n	%	n	%	
2001	485	70.0	117	16.8	693
2002	527	71.3	120	16.2	739
2003	550	70.2	139	17.7	784
2004	600	75.3	106	13.3	797
2005	547	73.0	120	16.0	749
2006	562	76.5	99	13.4	735
2007	514	69.6	144	19.4	739
2008	559	68.8	183	22.5	813
2009	571	70.6	164	20.2	809
2010	546	68.6	164	20.6	796
2011	487	58.5	247	29.7	832
2012	499	57.6	235	27,14	871
TOTAL	6447	69	1838	19,65	9352

A capital gaúcha enfrenta um grande problema para o controle da tuberculose como o abandono do tratamento, caracterizado pelo não uso das medicações por um período superior a 30 dias consecutivos. Em 2012 a taxa de abandono foi de aproximadamente 27%, muito além dos 5% preconizado pelo Ministério da Saúde (10).

1.2. Patogênese

Os doentes com TB pulmonar ativa são a fonte de infecção pelo *M. tuberculosis*. Entretanto em mais de 90% das pessoas infectadas, o agente patogênico é contido não provocando doença, o que é denominado de infecção latente. Cerca de 5% das pessoas com TB latente desenvolvem a forma ativa da doença nos dois anos subsequentes a infecção. Estima-se que 2 bilhões de pessoas no mundo estejam infectados na forma latente e corram o risco de ativação (11).

A seqüência de eventos na TB pulmonar primária (Figura 5) inicia-se com a infecção pelo *M. tuberculosis* e culmina com o desenvolvimento de imunidade mediada por células ao organismo. A imunidade ao *M. tuberculosis* é primariamente mediada pelas células Th1, que estimula os macrófagos a destruir as bactérias. Embora eficaz, a resposta imune ocorre às custas da hipersensibilidade e acompanha a destruição tecidual. A reativação da infecção ou reexposição aos bacilos em um hospedeiro previamente sensibilizado resulta em uma rápida mobilização de uma reação defensiva, mas também em elevação da necrose tecidual (2).

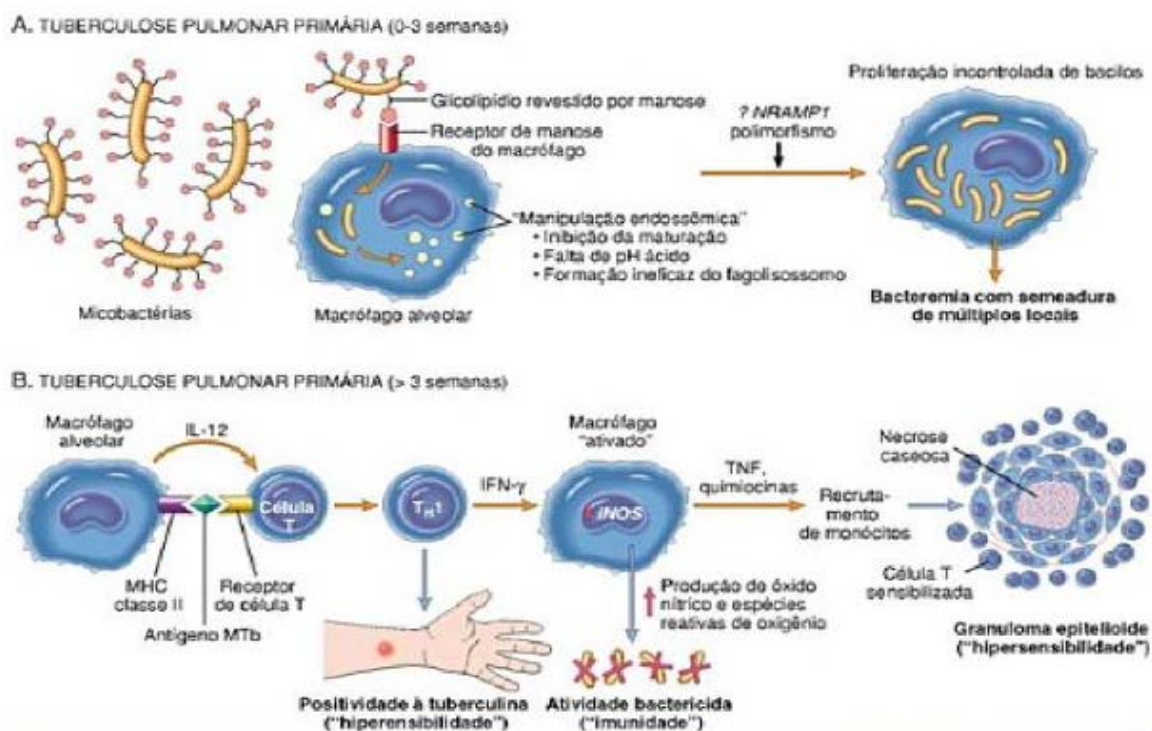


Figura 5: Patogênese da tuberculose. Fonte: Bases Patológicas das Doenças. 8, 1-728. 2010. (A): Eventos ocorrendo nas primeiras três semanas após a infecção. (B): Eventos posteriores.

1.3. Diagnóstico

1.3.1. Sinais e Sintomas

As características clínicas clássicas de tuberculose pulmonar são tosse crônica (por mais de 2 semanas), produção de expectoração, perda de apetite, perda de peso, febre, sudorese noturna, e hemoptise(4).

Em pacientes HIV positivos com contagem de células CD4 superior a 200 por mm^3 o quadro clínico é semelhante ao de pacientes HIV negativos(7). Quando a contagem de células é inferior a 200 por mm^3 , a apresentação da TB pode ser atípica, com infiltrados sutis, derrame pleural, linfadenopatia hilar, e outras formas de TB extrapulmonar em até 50% dos pacientes. Com contagem de CD4 menor que 75 mm^3 , alterações pulmonares podem estar ausentes, e pode ocorrer a TB disseminada, que se manifesta como uma doença febril inespecífica, generalizada, com envolvimento de órgãos e bacteremia, e com alta mortalidade(11).

A presença de dois dos quatro sintomas (tosse, febre, sudorese noturna, ou perda de peso) demonstrou ter sensibilidade de 80% para a identificação de TB em pacientes infectados pelo HIV(7).

1.3.2. Busca de Casos de Tuberculose Pulmonar

A procura de casos de TB deve ser, prioritariamente, efetuada nos sintomáticos respiratórios (SR), indivíduos com tosse por duas ou mais semanas, que deverão ser submetidos à baciloscopia direta do escarro no momento da consulta, e solicitação de outra amostra a ser colhida no dia seguinte (1). Em 2013, foram diagnosticados 85,7% de casos novos de TB pulmonar desses, 65,2% eram bacilíferos, sendo esta uma das principais formas de transmissão da doença (3).

A busca de casos pode ser realizada de forma passiva e ativa. Entende-se por busca ativa o recrutamento diagnóstico realizado precocemente por equipe multiprofissional, principalmente em grupos de risco, como portadores de HIV, moradores de abrigos ou asilos, contatos de TB pulmonar, prisioneiros e profissionais da saúde(4).

Cerca de 30% dos pacientes com tuberculose pulmonar não apresenta expectoração espontânea nas formas iniciais da doença. E somente metade dos pacientes apresentam baciloscopia positiva. A TB pulmonar representa apenas 1,4-3,0% do total de casos sintomáticos respiratórios atendidos nos serviços de saúde e, por isso, a OMS sugere que a abordagem dos casos SR seja sistematizada e inclua a investigação de outras doenças, como infecção respiratória aguda, asma e DPOC, além da TB(4).

A tuberculose deve ser investigada em todas as consultas de pessoas HIV positivas, mediante o questionamento sobre a existência de um dos quatro sintomas: febre, tosse, sudorese noturna e emagrecimento. A presença de qualquer um dos sintomas indica a possibilidade de TB ativa e a necessidade de investigação do caso(7).

1.3.3 Diagnóstico Microbiológico

1.3.3.1. Baciloscopia direta do escarro

É método prioritário para todos os sintomáticos respiratórios (indivíduo com tosse há pelo menos duas semanas), pacientes com alterações radiológicas sugestivas e nos contatos de TB pulmonar bacilífera chegando a detectar 70-80% dos casos(1). Apresenta baixa sensibilidade, em torno de 65% o que pode estar relacionado à baixa qualidade das amostras e às dificuldades no transporte e processamento(3).

A pesquisa do bacilo álcool-ácido-resistente (baciloscopia) é um método de baixo custo, muito utilizado no Brasil não apenas para o diagnóstico, mas também para o controle do tratamento da tuberculose (3). A baciloscopia juntamente com a cultura de escarro em meio líquido é considerado método padrão áureo para o diagnóstico da tuberculose ativa (11).

A realização de três escarros induzidos com solução salina hipertônica está indicado para pacientes sem expectoração espontânea, e apresenta rendimento diagnóstico semelhante ao lavado bronco alveolar e maior custo-efetividade para o diagnóstico da TB pulmonar (4).

O escarro induzido só deve ser realizado em salas com condições adequadas de biossegurança. É um procedimento que estimula a produção de aerossóis. Esses locais devem dispor de renovação do ar de pelo menos seis vezes por hora, em unidades antigas, e 12 a 15 vezes em unidades recém-projetadas, além de pressão negativa em relação aos ambientes contíguos(7).

Numa análise de 10 anos em Porto Alegre (2001-2011) observou-se que a realização do escarro induzido nos casos chega a 88%, sendo a positividade das mesmas de 78% no mesmo período(9).

1.3.3.2 Cultura de escarro ou outras secreções

A cultura de micobactérias é o método padrão áureo para o diagnóstico de TB, apresentando um acréscimo de 30% no número de casos diagnosticados quando comparada à baciloscopia. No Brasil o processo de descentralização da cultura do escarro em meio sólido (Ogawa-Kudoh) vem sendo ampliada assim como a ampliação da cultura automatizada em meio líquido. Essas estratégias permitiram a realização de cultura de escarro entre os casos de retratamento de TB um aumentasse cerca de 49,2% de 2009 para 2012.(3)

Indicada a pacientes suspeitos de tuberculose pulmonar, porém com baciloscopia de escarro negativa, a pacientes HIV positivos e para o diagnóstico de formas extrapulmonares. Também está indicada a solicitação desse exame acompanhado do teste de sensibilidade, nos casos de suspeita de resistência bacteriana às drogas, ao final do segundo mês de tratamento quando a baciloscopia se mantém positiva, retratamento após falência ao esquema básico ou reinício após abandono. Nos casos de suspeita de infecção por micobactérias não-tuberculosas, notadamente nos doentes HIV positivos ou com AIDS, além de cultura, deverá ser realizada a tipificação do bacilo(1).

A broncoscopia e os procedimentos a ela associados, a exemplo de lavado brônquico, lavado broncoalveolar, escovado brônquico, biópsia brônquica, biópsia transbrônquica e punção aspirativa com agulha podem ser úteis no diagnóstico da

tuberculose nas seguintes situações: formas negativas à baciloscopia, suspeita de outra doença pulmonar que não a tuberculose, presença de doença que acomete difusamente o parênquima pulmonar, suspeita de tuberculose endobrônquica ou pacientes imunodeprimidos, particularmente os infectados pelo HIV(1).

1.3.4. Teste rápido molecular (TRM-TB)

O GeneXpert é um teste rápido molecular que apresenta alta sensibilidade (90%) e especificidade (99%), além de rapidez no resultado, cerca de duas horas favorecendo o início do tratamento. Pode-se detectar a resistência a rifampicina, medicação presente no esquema básico no tratamento da TB, favorecendo assim o início do tratamento alternativo. Foram realizados testes para o uso do TRM-TB no Brasil, apresentando um aumento na detecção de casos em 43% quando comparado à baciloscopia. (3)

1.3.5 Diagnóstico Radiológico

Indicado para casos suspeitos como auxílio ao diagnóstico permitindo a identificação de pessoas portadoras de imagens sugestivas de TB, ou de outras patologias.

O exame radiológico, em pacientes com baciloscopia positiva, tem como função principal, a exclusão de outra doença pulmonar associada, que necessite de tratamento concomitante, além de permitir avaliação da evolução radiológica dos pacientes, sobretudo daqueles que não responderam ao tratamento (1).

Na tuberculose pós primária o padrão clássico da lesão é cavidade única ou múltipla, medindo cerca de 2 cm de diâmetro, localizada preferencialmente nos segmentos apicais e dorsais. As alterações parenquimatosas estão presentes podendo tornar-se fibrótica, eventualmente calcificadas, associadas com distorções da arquitetura parenquimatosa, bronquiectasias de tração, desvios das estruturas mediastinais e tuberculomas(4).

As manifestações radiológicas da TB associada ao HIV irão depender do grau de imunossupressão. Naqueles com CD4 abaixo de 200 células/mm³ o raio-X poderá apresentar-se sem alterações e em 20% dos casos o exame é normal (4).

1.4 Força muscular respiratória na tuberculose

A TB pulmonar pode resultar em alterações anatômicas e funcionais que estão associados com insuficiência pulmonar após o tratamento da doença, que ocorre com frequência e varia em gravidade (12). Pode comprometer as vias aéreas levando ao edema de mucosa, hipertrofia e hiperplasia das glândulas mucosas, aumento da secreção e muco e hipertrofia da musculatura lisa, levando à atelectasia, fibrose pulmonar, carcinoma broncogênico, bronquiectasias e estenose traqueal. Isto afeta o calibre das vias aéreas, aumenta a sua resistência e diminui o fluxo aéreo. Por mecanismo de fibrose cicatricial pode haver também redução da capacidade pulmonar total(13).

A força da musculatura respiratória auxilia na avaliação da função pulmonar, mas também poderia ajudar a avaliar o *status* funcional de pacientes, entendendo que doenças levam a depleção muscular, logo afetaria todo o componente muscular. Corroborando com essa lógica foi realizado um estudo com pacientes hospitalizados

avaliando a força muscular respiratória e periférica, a desnutrição, as medidas antropométricas, o índice de Karnofsky, a avaliação da ingestão alimentar, para detectar de forma precoce as alterações nutricionais e funcionais em pacientes hospitalizados. No total foram avaliados 50 pacientes, que permaneceram em média dez dias internados e pode-se constatar que a avaliação da força muscular periférica e a avaliação subjetiva global são bons preditores para o declínio funcional de pacientes hospitalizados quando comparados aos outros parâmetros (14).

Uma força muscular normal é uma condição essencial para as atividades de vida diária, principalmente a caminhada, e quando em declínio é considerado um componente importante em relação à mobilidade, desenvolvimento de limitações funcionais, fragilidade e incapacidade. A função muscular reduzida pode também contribuir para a sensação de fadiga ao executar tarefas, como caminhar e subir escadas. Isso levanta a possibilidade de que a força muscular em declínio é responsável por parte da associação entre a fadiga e as limitações funcionais (15).

A maioria dos estudos de função pulmonar em pacientes com TB avalia os pacientes após o tratamento da doença e suas sequelas (12). Após o tratamento os pacientes apresentam padrão ventilatório misto, raramente um distúrbio obstrutivo puro (16). Outro estudo concluiu que a TB causa limitação crônica do fluxo aéreo e quando recorrente a limitação se agrava (13). Com relação às pressões respiratórias máximas, um estudo transversal com 27 pacientes, demonstrou que elas estão diminuídas em pacientes com múltiplos tratamentos para TB, especialmente TB multidroga (MDR-TB) resistente, em relação a pacientes com apenas um tratamento com duração de 6 meses (17).

Um estudo de coorte recente, incluiu 18 pacientes MDR-TB que se submeteram a tratamento por pelo menos 18 meses. Foram realizados espirometria, radiografia de tórax, teste da caminhada de seis minutos, bioimpedância elétrica, pressões inspiratória e expiratória máximas, e questionário de qualidade de vida. Os

pacientes que tinham doenças associadas HIV, doença cardíaca grave e hipertensão, por exemplo) foram excluídos. As pressões respiratórias máximas foram significativamente menores que o padrão normal, e o estado nutricional estava dentro da faixa normal. Isso se deve provavelmente ao estudo ter sido realizado após o tratamento da tuberculose, sendo que os pacientes já haviam recuperado seu peso corporal normal porém mantinham os distúrbios musculares e ventilatórios (18) .

Em pacientes com tuberculose não existem estudos fazendo essa relação, mas podemos sugerir que pacientes com força muscular deficiente poderão apresentar declínio funcional, para isso são necessários estudos que avaliem a força muscular desses pacientes tanto a força muscular respiratória quanto a força muscular periférica para que possamos elucidar o status funcional dessa parcela da população de forma precoce.

1.5 Força Muscular Periférica na Tuberculose

A capacidade de preensão, que consiste no movimento de flexão dos dedos sobre a região palmar, diferencia o homem do restante dos seres vivos (19). O termo força muscular é utilizado para designar a habilidade de um determinado músculo, ou grupamento muscular, em produzir ou resistir a uma força, podendo ser classificada como isométrica, isocinética ou isotônica. A dinamometria manual (DM) é uma medida de força isométrica, que envolve o emprego de força sobre um objeto imóvel(20). Os dinamômetros são objetos capazes de mensurar a força aplicada em um sistema baseado em células de carga(19).

A aplicação clínica da DM tem merecido maior atenção nos últimos anos e é feita em diversos campos da área da saúde. Amplamente utilizada na área de reabilitação por terapeutas ocupacionais, fisioterapeutas e médicos, a DM vem sendo

reconhecida como um instrumento útil de avaliação funcional (21). Pode ser entendida inclusive como indicador geral de força e potência musculares, podendo ser relacionadas com as taxas de mortalidade (19).

A aferição da força máxima voluntária de preensão manual, (ou simplesmente DM), consiste em um teste simples e objetivo que tem como princípio estimar a função do músculo esquelético. Além disso, a DM é entendida como indicador geral de força e potência musculares (19). A consistência interna das medidas de força exercidas por diferentes grupamentos musculares sustenta a utilização da dinamometria para caracterizar o status funcional muscular geral. Trata-se de um teste realizado com um aparelho portátil - dinamômetro – sendo um procedimento rápido, de baixo custo e não invasivo(19;20).

Resultados não satisfatórios na avaliação da força muscular periférica, podem estar relacionados ao aumento da mortalidade, morbidade e a longa permanência hospitalar em pacientes avaliados no pré-operatório (22). Uma população idosa acompanhada por 10 anos, teve 80% de óbitos, e o risco de mortalidade aumentado foi associado com piores resultados na avaliação da musculatura periférica (23). Um estudo que avaliou a preensão manual como preditor de sobrevida associada a marcadores clínicos e funcionais em pacientes com câncer avançado demonstrou que aqueles com baixos percentis na avaliação de força periférica foram os que apresentaram menor sobrevida ou passaram a receber cuidados paliativos (24).

Em um estudo randomizado recente, pacientes com TB pulmonar co-infectados com HIV que receberam suplementação proteica durante 60 dias, foram avaliados no diagnóstico e após 2 e 5 meses, quanto à massa muscular e massa gorda do braço, índice de massa corpórea (IMC), CD4, e a preensão máxima manual. Pode-se inferir que a intervenção não teve influência sobre o IMC mas sim sobre a avaliação da força máxima voluntária de preensão manual (25).

Em um estudo transversal com pacientes com diagnóstico recente de TB pulmonar demonstrou que a força máxima voluntária de preensão manual está severamente diminuída nesses pacientes quando associado ao HIV, principalmente nas mulheres. O déficit muscular foi verificado no início do tratamento, o que sugere que esses pacientes já estejam com suas reservas de gordura esgotadas e comece a mobilizar massa magra para acompanhar o metabolismo corporal. Quando associado ao HIV esses déficits estiveram associados a desfechos piores(26).

1.6 Leptina e a TB

A leptina foi descoberta em 1994, em modelos animais como sendo uma proteína relacionada à homeostase energética. Sua denominação tem origem grega (leptos=magro). É composta por 167 aminoácidos transcritos do gene ob, localizado no cromossomo 7alfa31.1. A leptina é produzida no tecido adiposo, principalmente o tecido adiposo branco, atuando sobre o hipotálamo na regulação do apetite e no metabolismo, podendo ser sintetizada em outros sítios como na placenta, músculos, ossos e cartilagens (27).

O hipotálamo avalia reserva energética por meio da leptina, assim quando o tecido adiposo aumenta, os adipócitos secretam quantidades aumentadas de leptina, que é então liberada para o sangue periférico, circulando pelo cérebro e atravessando a barreira hematoencefálica por difusão. Desse modo, a leptina pode ser um importante meio pelo qual o tecido adiposo sinaliza para o cérebro que tem energia suficiente e que a ingestão de alimentos não será mais necessária (27;28).

Desde a descoberta da leptina inúmeros estudos vêm apresentando sua relação com a obesidade e o apetite. A leptina regula a ingestão de alimentos e o gasto energético além de funções endócrinas e imunológicas, sendo seus níveis

aumentados na obesidade. Estudos sugerem que a leptina medeia a anorexia em estados inflamatórios crônicos (29).

A relação entre a leptina e a TB pulmonar não é completamente compreendida. Há poucos estudos relacionando o nível de leptina e TNF-alfa antes e após a terapia antituberculose, e seus resultados preliminares são contraditórios(29;30).

Em um estudo com 25 pacientes com TB e 18 controles, a concentração de leptina foi mais baixa ($1,66 \pm 1,68 \text{ ng/mL}$) no início do tratamento comparado com seis meses após ($3,16 \pm 3,81 \text{ ng/mL}$) nos casos foi estatisticamente superior à concentração no grupo controle ($15,74 \pm 9,12 \text{ ng/mL}$). Além disso, pacientes com lesões pulmonares mais extensas tinham menores concentrações de leptina e TNF. O estudo conclui que a liberação da leptina é reduzida na TB, e as baixas concentrações podem contribuir para maior suscetibilidade à infecção e um menor grau de recuperação das lesões pulmonares (29).

Vários resultados conflitantes têm sido relatados para os níveis de leptina em pacientes com TB: aumentados (31;32), diminuídos (29;33) ou inalterados (34). As concentrações de leptina podem ser baixas devido à diminuição da gordura corporal na TB ou altas, como resultado da resposta inflamatória do hospedeiro. Altas concentrações de leptina em pacientes com TB podem suprimir o apetite e a ingestão de alimentos, o que pode ser um dos fatores contribuintes para a perda de peso e a síndrome consumptiva na TB. Já as baixas concentrações de leptina podem diminuir a imunidade e piorar o desfecho da doença.

1.7 Fator de Necrose Tumoral (TNF) alfa e TB

O Fator de Necrose Tumoral alfa é uma citocina pró-inflamatória que exerce um papel essencial na resposta à infecção, facilitando as interações intercelulares,

essenciais na resposta do hospedeiro a um microorganismo invasor. Está envolvido na patogênese de processos inflamatórios localizados e sistêmicos. O TNF é sintetizado e liberado predominantemente por macrófagos em resposta a estímulos inflamatórios (34). Tem ação autócrina, parácrina e endócrina, agindo no adipócito como regulador no acúmulo de gordura corporal, sendo considerado como fator causal na patogênese da obesidade. Em estudo que comparou indivíduos com peso normal e obesos, houve correlação positiva entre os níveis de TNF-alfa e o IMC, sugerindo a correlação entre níveis altos de TNF-alfa e o acúmulo de tecido adiposo (35).

O TNF-alfa está ligado à resposta de defesa à inflamação do organismo, gerando um potente mecanismo de feedback do tecido e prossegue para a formação de grande número de leucócitos defensivos que ajudam a remover a causa da inflamação (28;35).

Algumas citocinas promovem a inflamação e são chamadas citocinas pró-inflamatórias (por exemplo: TNF – α) , interleucina (IL -1 , IL - 6 e IL - 8) , enquanto que outras citocinas inibem a atividade de citocinas pró-inflamatórias e são chamadas citocinas anti-inflamatórias (IL - 4 , IL - 10 , e IL -13) . Citocinas pró-inflamatórias são as principais candidatas a agentes causadores de alterações metabólicas que, eventualmente, estão associados à perda de peso na TB. TNF-alfa está envolvido na fase aguda de eventos fisiopatológicos ligados à febre e à necrose tecidual(29).

O tratamento com antagonistas do TNF tem sido um problema em particular, devido ao aumento da ocorrência de TB extrapulmonar e/ou disseminada (36). Níveis elevados de TNF estiveram relacionados ao agravamento dos sintomas clínicos dos pacientes infectados pelo *M. tuberculosis* logo após o início do tratamento com anti-tuberculostáticos. Em modelos animais, baixos níveis da citocina foram associados a fatores de proteção contra a TB, enquanto altas concentrações provocaram danos teciduais (37).

Estudos experimentais tiveram êxito no esclarecimento da sequência de eventos imunológicos, envolvendo uma rede complexa de citocinas e moléculas efetoras. O TNF contribui com a imunidade contra as micobactérias recrutando macrófagos e linfócitos nos focos infecciosos formando granulomas (37).

1.8 Interleucina-6 e a TB

A interleucina-6 (IL-6) é capaz de induzir múltiplos efeitos sobre as várias células alvo. Está envolvida na diferenciação e proliferação de células T e B, atuando em conjunto com outras citocinas pró-inflamatórias como o TNF-alfa e a interleucina 1 para o início da resposta inflamatória após a infecção (38).

A IL-6 tem sido considerada uma citocina pró-inflamatória induzida por lipossacarídeos juntamente com o TNF-alfa e a IL-1. Assim como outras citocinas, a IL-6 tem tanto uma ação pró-inflamatória quanto anti-inflamatória, no entanto é predominantemente um potente indutor da resposta anti-inflamatória na fase aguda, auxiliando na regulação da síntese da IL-1 e do TNF-alfa (39).

A IL-6 também tem papel importante no metabolismo de carboidratos e lipídios por aumentar a lipólise, com inibição da lipase lipoproteica e aumento da liberação de ácidos graxos livres e glicerol. Mulheres com IMC > 28,3 kg/ m² apresentaram níveis quatro vezes maiores que mulheres com IMC inferior. Assim, níveis séricos elevados desta citocina podem predizer morbidade em pessoas saudáveis, e mortalidade em pessoas que já apresentaram algum evento cardiovascular. Ela é secretada principalmente por adipócitos em especial do tecido visceral, por isso sua forte relação com a obesidade (35).

A resposta imune ao hospedeiro é geralmente bem sucedida em conter a evolução da infecção, porém nem sempre o suficiente para eliminar o microrganismo. No caso da TB ativa, uma resposta imune ineficaz favorece a disseminação da

micobactéria. Assim, a imunidade celular desempenha papel importante no controle de doenças como a TB, que são destruídas na sua maioria por mecanismos que dependem de uma série de interações entre fagócitos e citocinas (40).

A IL-6 está associada com a patogênese de muitas doenças inflamatórias crônicas, incluindo TB. Em modelos experimentais com ratos infectados pelo *M. tuberculosis*, os animais com deficiência da IL-6 apresentaram alterações na resposta imune com aumento da suscetibilidade à infecção por *M.tuberculosis*. No entanto, o papel da IL-6 na regulação da resistência à infecção por TB em humanos é desconhecida (41). O mecanismo exato pelo qual a IL-6 medeia os seus efeitos protetores em doenças infecciosas não foi totalmente determinado, no entanto sabe-se que ela afeta o início e o desenvolvimento das resposta imune inata e adquirida (38).

Um estudo tentou identificar padrões na produção de IL-6 em TB pulmonar ativa com diferente sensibilidade à terapia padrão. Foram avaliados 38 indivíduos com TB pulmonar ativa, sendo 23 indivíduos sensíveis à terapia específica e 15 com multirresistência às drogas. Pôde-se observar que os níveis de IL-6 estavam aumentados nos infectados independente da resistência apresentada aos fármacos (40).

1.9 Estado nutricional e a TB

A associação entre TB e desnutrição tem sido amplamente reconhecida. Desde o século 19 e início do século 20, já associavam a TB com a “má-nutrição” e a pobreza. Sabe-se que a relação entre os dois fatores é bidirecional: o quadro clínico da doença leva à desnutrição secundária, com redução das proteínas viscerais e dos índices antropométricos, perda de massa magra e perda de reserva de gordura, além da ativação de citocinas e do metabolismo anormal de proteínas, mas a desnutrição também é um fator de risco para o desenvolvimento da doença (42). Estudos

epidemiológicos demonstraram que esse fator é maior em indivíduos de baixo peso e está associado ao baixo consumo de calorias, de proteínas de origem animal (43). Além disso, a desnutrição também tem sido associada com a fraqueza dos músculos respiratórios em diversas situações clínicas tais como DPOC(44;45), fibrose cística (46-49) e doença renal crônica (50), com implicações clínicas e prognósticas importantes.

A patogênese da síndrome consumptiva da TB é amplamente desconhecida. Síndrome consumptiva é caracterizada pela perda involuntária de 5% do peso usual em um período de 6 a 12 meses, somada à ingesta alimentar aumentada, e está amplamente associada a doenças com metabolismo acelerado (51). As citocinas pró-inflamatórias são as candidatas iniciais como agentes causadores das alterações metabólicas que eventualmente resultam na síndrome consumptiva da TB. Entretanto, evidências de tal ligação são equívocas e incompletas, como previamente publicado (51).

Na busca de outros mediadores, a leptina surgiu como um novo candidato. A leptina é um mediador do metabolismo de energia, reportando ao hipotálamo o estado dos estoques de energia corporal (52). Além disso, a leptina também é reconhecida como um receptor e efector de estímulos imunológicos, pertencendo à mesma classe de citocinas da IL-6 (53). Em pacientes com TB pulmonar, já foi evidenciada também a correlação entre níveis aumentados de leptina e concentrações elevadas de TNF-alfa (31).

Um estudo demonstrou que os níveis de IL-6 estavam mais relacionados com a anorexia e síndrome consumptiva da TB do que as concentrações plasmáticas de leptina (54). Outro estudo também evidenciou que a leptina não parece ser um componente da resposta imune na TB pulmonar, não podendo ser responsável pela anorexia e emagrecimento desses pacientes (34;53). Em investigação recente, níveis diminuídos de grelina, hormônio com efeito estimulante do apetite e também com

propriedades imunorregulatórias, e aumento da atividade de citocinas plasmáticas, especificamente IL-6 e TNF- α , foram associados com a desnutrição em pacientes com TB pulmonar ativa (50;55).

2. JUSTIFICATIVA

A maioria dos estudos de função pulmonar na TB avalia os pacientes após o tratamento da doença, evidenciando em geral um padrão ventilatório misto, raramente um distúrbio obstrutivo puro. Já a força muscular respiratória, medida através das pressões respiratórias máximas, mostra-se diminuída em pacientes com múltiplos tratamentos para TB, especialmente TB multidroga resistente, em relação a pacientes com apenas um tratamento com duração de 6 meses. Nos estudos que avaliaram a função pulmonar em TB ativa não foram avaliadas as pressões respiratórias máximas. Já com relação à força máxima de prensão manual, foi demonstrado que em pacientes com TB pulmonar que estavam iniciando o tratamento ela está gravemente diminuída em relação aos controles.

A fraqueza muscular faz parte da síndrome consumptiva, que é reconhecida há longo prazo como uma característica da TB. As citocinas pró-inflamatórias são as candidatas iniciais como agentes causadores das alterações metabólicas que eventualmente resultam na síndrome consumptiva da TB. Entretanto, evidências de tal ligação são incompletas. Na busca de outros mediadores, a leptina surgiu como um novo candidato. Vários resultados conflitantes têm sido relatados para os níveis de leptina em pacientes com TB: aumentados, diminuídos ou inalterados. Além disso, em pacientes com TB pulmonar, já foi evidenciada a correlação entre níveis aumentados de leptina e concentrações elevadas de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Por outro lado, um estudo demonstrou que os níveis de IL-6 estavam mais relacionados com a anorexia e síndrome consumptiva da TB do que as concentrações plasmáticas de leptina.

Assim, esse estudo se justifica já que estudos que avaliem a força muscular respiratória e periférica em pacientes com TB ativa ainda são escassos, e que a fraqueza muscular faz parte da síndrome consumptiva da TB. Além disso, avaliar as

dosagens de leptina, IL-6 e TNF-alfa também faz-se importante, pois esses mediadores são considerados, dentre outros, os principais candidatos a agentes causadores das alterações metabólicas da síndrome consumptiva da TB. Dessa forma, a avaliação do estado nutricional, através do IMC, e do estado muscular, através das pressões respiratórias máximas e dinamometria, poderão permitir uma melhor compreensão dessas interações no indivíduo com TB.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a associação entre a força da musculatura respiratória e periférica, estado nutricional e os níveis de leptina e marcadores inflamatórios em pacientes em tratamento para tuberculose pulmonar internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Avaliar a relação entre o estado nutricional e os níveis de leptina e marcadores inflamatórios em pacientes com TB.

3.2.2 Verificar a prevalência de pacientes com TB com força muscular respiratória comprometida.

3.2.3. Verificar a prevalência de pacientes com TB com força muscular periférica comprometida.

4. ARTIGO

Título: Relação entre leptina e marcadores inflamatórios com a força muscular respiratória e periférica em pacientes com tuberculose ativa.

Autores: Erika Cavalheiro Skupien¹, Tássia Kirchmann Lazzari¹, Sandra Eugênia Coutinho¹, Lívia Fontes da Silva¹, Denise Rossato Silva^{1,2}.

Afiliações dos Autores:

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

²Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Endereço, telefone e e-mail do pesquisador responsável:

Denise Rossato Silva.

Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2º andar

Porto Alegre, RS CEP 90.035-003

Fone: (51) 3359-8241

Email: denise.rossato@terra.com.br

Resumo

Introdução: A fraqueza muscular faz parte da síndrome consumptiva, que é reconhecida há longo prazo como uma característica da TB. As citocinas pró-inflamatórias são as candidatas iniciais como agentes causadoras das alterações metabólicas da TB. O objetivo deste estudo é avaliar a força muscular respiratória e periférica de pacientes hospitalizados com TB pulmonar e relacionar esses achados com os níveis séricos de leptina, IL-6 e TNF- α . **Métodos:** Estudo transversal, com coleta de dados prospectiva. Pacientes hospitalizados com diagnóstico de TB pulmonar foram incluídos. Foi aferida a força máxima voluntária de preensão manual, através da dinamometria manual, e foram medidas a pressão inspiratória máxima (PI máx) e a pressão expiratória máxima (PE máx) através de um manovacuômetro. Sangue venoso foi coletado da região cubital para a dosagem de leptina, IL-6 e TNF- α .

Resultados: Foram incluídos 36 pacientes. A média de idade foi de 37,9 \pm 16,8 anos e a maioria (69,4%) era do sexo masculino e da raça branca (55,6%). Quatorze pacientes (38,4%) eram HIV positivos. O IMC foi \leq 18,5 kg/m² em 15 (41,7%) pacientes. A PE máx , PI máx e a força de preensão manual bilateral encontravam-se reduzidas na maioria dos pacientes. As mulheres e os pacientes com infiltrados pulmonares em lobos superiores na radiografia de tórax apresentaram níveis séricos maiores de leptina. Os pacientes que referiram febre e aqueles com cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis* tiveram níveis séricos mais elevados de IL-6. Também foram encontradas uma correlação positiva entre IMC e níveis séricos de leptina, e uma correlação inversa entre a idade e os níveis séricos de TNF- α .

Conclusões: Identificamos uma redução da força muscular respiratória e periférica nos pacientes com TB, e demonstramos uma associação entre os níveis séricos de leptina, TNF- α e IL-6 e algumas características clínicas e radiológicas. Não houve associação entre a força muscular respiratória e periférica com os níveis séricos de

leptina, IL-6 e TNF- α . Estudos futuros, com um tamanho amostral maior e com um grupo controle, são necessários para elucidar esses achados.

Palavras-chave: tuberculose; leptina; citocinas; índice de massa corporal; força muscular.

Introdução

A tuberculose (TB) é um importante problema de saúde pública mundialmente, especialmente em países de baixa e média renda. Estima-se que um terço da população mundial está infectada com o *Mycobacterium tuberculosis*. Dessas pessoas, 8 milhões desenvolvem a forma ativa da doença a cada ano, resultando em 2 milhões de mortes por TB anualmente (1). O Brasil está em 16º lugar entre os 22 países responsáveis por 80% dos casos de TB globalmente, com uma incidência de 35,4 casos/100.000 habitantes em 2012 (2).

A maioria dos estudos de função pulmonar na TB avalia os pacientes após o tratamento da doença (3;4), evidenciando em geral um padrão ventilatório misto, raramente um distúrbio obstrutivo puro (5). Já a força muscular respiratória, medida através das pressões respiratórias máximas, mostra-se diminuída em pacientes com múltiplos tratamentos para TB, especialmente TB multidroga resistente, em relação a pacientes com apenas um tratamento com duração de 6 meses (6).

Entre os estudos que avaliaram a função pulmonar em TB ativa, há um estudo prospectivo (7) que avaliou a função pulmonar no momento do diagnóstico da TB e em 2 e 6 meses após o tratamento. Neste estudo observou-se que a função pulmonar permaneceu significativamente alterada em 24,6% dos pacientes, mesmo após a cura microbiológica; entretanto, não foram avaliadas as pressões respiratórias máximas. A força muscular periférica também parece estar afetada na TB. Foi demonstrado em pacientes com TB pulmonar que estavam iniciando o tratamento, que a força máxima voluntária de prensão manual estava severamente diminuída em relação aos controles (8).

A fraqueza muscular faz parte da síndrome consumptiva, que é reconhecida há longo prazo como uma característica da TB. Entretanto, sua patogênese é amplamente desconhecida. As citocinas pró-inflamatórias são as candidatas iniciais como agentes causadoras das alterações metabólicas que eventualmente resultam na síndrome consumptiva da TB. Entretanto, evidências de tal ligação são incompletas (9). Na busca de outros mediadores, a leptina surgiu como um novo candidato. Vários resultados conflitantes têm sido relatados para os níveis de leptina em pacientes com TB: aumentados (10;11), diminuídos (12;13) ou inalterados (14). Além disso, em pacientes com TB pulmonar, já foi evidenciada a correlação entre níveis aumentados de leptina e concentrações elevadas de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (10). Por outro lado, um estudo demonstrou que os níveis de IL-6 estavam mais relacionados com a anorexia e síndrome consumptiva da TB do que as concentrações plasmáticas de leptina (15).

O objetivo deste estudo é avaliar a força muscular respiratória e periférica de pacientes hospitalizados com TB pulmonar e relacionar esses achados com os níveis séricos de leptina, IL-6 e TNF- α .

Métodos

Foi realizado um estudo transversal, com coleta de dados prospectiva. Os pacientes foram recrutados nas unidades de internação (emergência e enfermarias) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Os pacientes foram identificados a partir da prescrição de tuberculostáticos, já que todo tratamento para TB que é iniciado no HCPA deve ser liberado por uma equipe responsável. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-graduação do HCPA. Todos os pacientes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da inclusão no estudo. Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico confirmado de tuberculose (16), maiores de 18 anos, e que aceitaram participar do estudo. Foram excluídos pacientes com TB extrapulmonar, pacientes que já estavam em tratamento de TB pulmonar há mais de 3 dias, aqueles que não tinham condições de realizar os procedimentos do estudo, diabéticos, gestantes e pacientes com história de TB prévia.

Foram realizadas entrevistas com os pacientes no momento da inclusão no estudo, utilizando um questionário padronizado. Os seguintes dados foram registrados: dados demográficos (sexo, idade, cor, anos de estudo), presença de tosse, febre, sudorese noturna, hemoptise, emagrecimento, inapetência, dispneia, dor torácica, história de tabagismo, uso de álcool, uso de drogas, presença de comorbidades. Também foram registrados os resultados dos principais exames diagnósticos realizados (raio x de tórax, cultura de escarro, baciloscopia), bem como o desfecho da hospitalização (alta ou óbito). O diagnóstico da TB pulmonar foi baseado em critérios de consenso (16).

Foi aferida a força máxima voluntária de preensão manual, através da dinamômetro manual mecânico (marca Smedley), que consiste em um teste simples

e objetivo que tem como princípio estimar a função do músculo esquelético (17). Para a avaliação, o posicionamento adotado foi o preconizado pela *American Society of Hand Therapists* (ASHT) (18). O paciente foi posicionado sentado no leito, com o ombro aduzido e neutralmente rodado, cotovelo flexionado a 90°, antebraço em posição neutra. Foi permitido que a posição do punho fosse auto-selecionada pelo avaliado, para que se obtivesse a força máxima de preensão. O paciente deveria realizar a máxima força de preensão palmar no dinamômetro mecânico e esta contração deveria ser sustentada por no mínimo 3 segundos. Foram realizadas cinco avaliações em cada membro, e foi utilizado o melhor valor de cada membro. Entre cada avaliação foi realizado um período de descanso de no mínimo 30 segundos. Os valores da dinamometria foram medidos em quilogramas e comparados com os valores de referência da dinamometria da preensão manual encontrada por Schlussek após pesquisa em adultos saudáveis (19).

Para avaliação da força muscular respiratória foram medidas a pressão inspiratória máxima (PI_{máx}) e a pressão expiratória máxima (PE_{máx}) através de um manovacuômetro analógico (Globalmed), intervalo operacional de -150 a +150 cmH₂O, com o bucal apresentando orifício de 2 mm, objetivando dissipar as pressões geradas pela musculatura da face e da orofaringe sem afetar significativamente aquelas geradas pelos músculos respiratórios. Foi explicado ao voluntário da pesquisa que deveria permanecer sentado e fazer uso de um clipe nasal para correta verificação. Os indivíduos executavam até 3 manobras aceitáveis e reprodutíveis (isto é, com diferenças de 10% ou menos entre os valores); os valores anotados foram os mais elevados, exceto se produzidos no último esforço. Durante as mensurações o indivíduo sustentava as bochechas com as mãos. Os esforços respiratórios deveriam ser mantidos por 1 segundo (20). Os valores de referência e limiares de normalidade para as pressões inspiratórias máximas e pressões expiratórias máximas foram comparadas com as encontradas por Neder (21) e por Costa (22).

Sangue venoso foi coletado da região cubital após o jejum noturno, entre 8 e 9 horas da manhã, para a dosagem de leptina, IL-6 e TNF- α . Após a coleta, o sangue foi centrifugado e congelado a -80°C até o momento da dosagem. O método de dosagem foi o Elisa (leptina [Linco Research, St. Charles, MO]; IL-6 e TNF- α [Uscn Life Science, Wuhan, China]).

Os dados coletados foram digitados em base de dados no programa *Microsoft Excel 2010*[®], sendo processados e analisados com auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 18.0. Os dados quantitativos estão apresentados como média \pm desvio padrão (DP). Os dados qualitativos estão expressos em n (% de todos os casos). Na análise das variáveis contínuas de distribuição normal, foi empregado o teste t de Student para amostras independentes. Na análise das variáveis contínuas sem distribuição normal, foi utilizado o teste U de Mann-Whitney. Na análise das variáveis categóricas foi empregado o teste do qui-quadrado, utilizando, se necessário, correção de Yates ou teste exato de Fisher. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo. O cálculo do tamanho amostral foi realizado estimando-se uma correlação de 0,45 entre as variáveis em estudo. Para um nível de confiança de 95% e um poder de 80%, seria necessário incluir 36 indivíduos no estudo.

Resultados

Durante o período de 23 de julho de 2012 a 21 de novembro de 2013, foram incluídos 36 pacientes com diagnóstico de TB pulmonar. A Tabela 1 apresenta as características dos pacientes estudados. A média de idade foi de $37,9 \pm 16,8$ anos e a maioria (69,4%) era do sexo masculino e da raça branca (55,6%). Quatorze pacientes (38,4%) eram HIV positivos. O IMC foi $\leq 18,5$ kg/m² em 15 (41,7%) pacientes. Os principais sintomas relatados pelos pacientes foram tosse (86,1%) e emagrecimento (94,4%). A mediana (P25;P75) dos níveis séricos de leptina, TNF-alfa e IL-6 foram, respectivamente 0,4 ng/mL (0,2;1,1), -4,9 pg/mL (-5,3;-4,0) e 53,6 pg/mL (16,5;80,4). A PEmáx e a Plmáx encontravam-se reduzidas em 88,9% e 91,7% dos pacientes, respectivamente. A força de preensão manual estava reduzida na maioria dos pacientes, tanto à direita (88,9%) quanto à esquerda (83,3%).

A tabela 2 mostra a análise univariada da associação entre características clínicas e níveis séricos de leptina. As mulheres apresentaram níveis séricos de leptina estatisticamente superiores que os homens (1,34 [0,64;7,36] versus 0,24 [0,17;0,55], $p < 0,0001$). Os pacientes com infiltrados intersticiais, alveolares ou nodulares em lobos superiores na radiografia de tórax tinham níveis séricos maiores de leptina comparados com os pacientes com outras apresentações radiológicas (0,73 [0,29;3,78] versus 0,24 [0,12;0,24], $p = 0,020$).

A tabela 3 mostra a análise univariada da associação entre características clínicas e níveis séricos de TNF-alfa. Não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de TNF-alfa para as variáveis estudadas.

A tabela 4 mostra a análise univariada da associação entre características clínicas e níveis séricos de IL-6. Os pacientes que referiram febre tinham níveis séricos mais elevados de IL-6 do que aqueles sem febre (66,91 [26,97;113,44] versus 18,86 [6,67;28,00], $p=0,001$). A presença de cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis* também estava associada com maiores níveis séricos de IL-6 (48,60 [18,81;93,11] versus 6,92 [3,47;6,92], $p=0,033$).

Na Tabela 5 são demonstradas as correlações entre algumas variáveis estudadas e os níveis séricos de leptina, TNF-alfa e IL-6. Encontramos correlação positiva entre IMC e níveis séricos de leptina ($r=0,330$; $p=0,050$). Além disso, uma correlação inversa foi encontrada entre a idade e os níveis séricos de TNF-alfa ($r= -0,362$; $p=0,030$). Também avaliamos as correlações entre IMC e PImáx ($r=0,387$; $p=0,020$), PEmáx ($r=0,321$; $p=0,056$), força de preensão manual à direita ($r=0,363$; $p=0,030$) e força de preensão manual à esquerda ($r=0,405$; $p=0,014$).

Discussão

Neste estudo transversal, identificamos uma redução da força muscular respiratória e periférica nos pacientes com TB. A PEmáx e a PImáx encontravam-se reduzidas em 88,9% e 91,7% dos pacientes, respectivamente, e a força de prensão manual estava reduzida na maioria dos pacientes, tanto à direita (88,9%) quanto à esquerda (83,3%). Além disso, mulheres e pacientes com infiltrados intersticiais, alveolares ou nodulares em lobos superiores na radiografia de tórax apresentaram níveis séricos maiores de leptina. Ainda, os pacientes que referiram febre e aqueles com cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis* tiveram níveis séricos mais elevados de IL-6. Encontramos também uma correlação positiva entre IMC e níveis séricos de leptina, e uma correlação inversa entre a idade e os níveis séricos de TNF-alfa. Não houve associação entre a força muscular respiratória e periférica com os níveis séricos de leptina, IL-6 e TNF- α .

A TB pulmonar pode resultar em mudanças anatômicas e funcionais e alterações nas provas de função pulmonar após o tratamento, que ocorrem com frequência e variam em gravidade (4). Mesmo pacientes com TB ativa já apresentam alterações na função pulmonar no momento do diagnóstico (7). Nosso estudo demonstrou uma redução na força muscular respiratória, medida através da PEmáx e PImáx, na maioria dos pacientes. A força muscular reduzida pode contribuir para a sensação de fadiga e para a limitação funcional dos pacientes, refletindo nas atividades de vida diária (23). Embora um estudo prévio (6) tenha demonstrado que as pressões respiratórias máximas estão diminuídas em pacientes com múltiplos tratamentos para TB, não encontramos nenhum estudo que tenha evidenciado essas

alterações em pacientes com TB ativa. Ressaltamos a importância da reabilitação da musculatura inspiratória nesses indivíduos.

Da mesma forma, a força muscular periférica também parece estar comprometida na TB. No presente estudo, encontramos uma redução na DM na maioria dos pacientes. Em um estudo prévio (8), que avaliou pacientes com TB pulmonar no início do tratamento, foi evidenciado um déficit de 6,8kg na força de preensão manual tanto em homens quanto em mulheres. Entre as mulheres, o HIV foi associado com o déficit na DM, mas esse déficit foi maior em pacientes com TB comparado aos controles. Outros estudos (24;25) já demonstraram a associação entre a redução na DM e aumento de morbidade, mortalidade e longa permanência hospitalar em pacientes com outras patologias. Em nosso estudo, não foram encontradas tais associações, entretanto, não foi feito um delineamento para avaliar mortalidade.

A desnutrição é comum entre os pacientes com TB (26-29) e está associada com a gravidade da doença e desfechos desfavoráveis (30-34). Em nossa amostra, aproximadamente 40% dos pacientes tinham critérios para desnutrição, de acordo com o IMC. Além disso, sabe-se que a fraqueza muscular faz parte da síndrome consumptiva da TB. Em nosso estudo, o IMC apresentou correlação significativa com a Pl_{máx}, e a força de preensão manual bilateral. Alguns autores (8;35) demonstraram que pode haver ganho de peso e de força de preensão manual em pacientes com TB submetidos à suplementação de micronutrientes, e até mesmo uma redução da mortalidade em pacientes infectados pelo HIV (31). Isso evidencia a relevância da avaliação e do suporte nutricional nesses pacientes.

A leptina, hormônio produzido pelos adipócitos, pode estar envolvida na interação entre o estado nutricional e a resposta imune na TB. As concentrações de leptina podem ser baixas devido à diminuição da gordura corporal na TB ou altas,

como resultado da resposta inflamatória do hospedeiro. Altas concentrações de leptina em pacientes com TB podem suprimir o apetite e a ingestão de alimentos, o que pode ser um dos fatores contribuintes para a perda de peso e a síndrome consumptiva na TB. Já as baixas concentrações de leptina podem diminuir a imunidade e piorar o desfecho da doença (11-14). Em nosso estudo, encontramos correlação positiva entre IMC e níveis séricos de leptina, e as mulheres apresentaram níveis séricos de leptina estatisticamente superiores que os homens. Outros autores já evidenciaram esses mesmos achados em pacientes com TB pulmonar (13;36) e TB pleural (37). Ainda, um achado interessante em nossa amostra foi que os pacientes com infiltrados intersticiais, alveolares ou nodulares em lobos superiores na radiografia de tórax tiveram níveis séricos maiores de leptina comparados com os pacientes com outras apresentações radiológicas. Keicho et al (38) observaram baixos níveis de leptina em pacientes com grandes infiltrados, mesmo após ajuste para o IMC.

A produção de mediadores inflamatórios está provavelmente relacionada com a grave perda de peso (consumpção) que ocorre frequentemente na TB (39). As citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e a IL-6, são apontadas como os principais agentes causadores das alterações metabólicas da TB (9). Demonstramos níveis séricos mais elevados de IL-6 nos pacientes que referiram febre em comparação com aqueles sem febre, o que corrobora o conhecimento clássico de que a IL-6 é uma citocina pirogênica (40-42). A presença de cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis* também estava associada com maiores níveis séricos de IL-6. Estudo prévio (43) já havia demonstrado que pacientes com TB e baciloscopia de escarro positiva tinham valores maiores de IL-6 no lavado broncoalveolar, comparados com pacientes com TB e baciloscopia de escarro negativa. Uma possível explicação para esse achado é que esses pacientes tenham maiores respostas pró-inflamatórias e imunomodulatórias.

Com relação ao TNF- α , demonstramos uma correlação inversa e estatisticamente significativa entre os seus níveis séricos e a idade dos pacientes. Em contraste, existem evidências de que há um aumento na produção de TNF- α com o envelhecimento (44-46). Entretanto, existem estudos (47;48), embora não em pacientes com TB, que mostraram correlação inversa entre os níveis de TNF- α e a idade dos pacientes. É possível que esses níveis reduzidos estejam associados com doença mais grave, como foi aventado no caso da esquizofrenia (48), ou que a produção do TNF- α seja modulada por infecções repetidas, hipótese sugerida no caso da malária (47). Contudo, são necessários outros estudos com um número maior de pacientes para confirmar e propor interpretações para esse achado.

Este estudo tem algumas limitações metodológicas. Em primeiro lugar, não foi incluído um grupo controle, que seria importante especialmente para avaliar como se apresentam os níveis séricos de leptina, TNF- α e IL-6, as pressões respiratórias máximas e a força de preensão manual em comparação com indivíduos sem TB. Adicionalmente, o reduzido tamanho amostral pode ter aumentado a probabilidade de encontrarmos resultados falso-negativos, como a ausência de associação entre a força muscular e as concentrações dos marcadores dosados. Além disso, o estudo incluiu somente pacientes hospitalizados, provavelmente casos mais graves de TB. Entretanto, apesar dessas limitações, o estudo atinge seu objetivo de mostrar as alterações na força muscular respiratória e periférica de pacientes hospitalizados com TB pulmonar e relacionar as características clínicas e radiológicas com os níveis séricos de leptina, IL-6 e TNF- α .

Em conclusão, nesse estudo identificamos uma redução da força muscular respiratória e periférica nos pacientes hospitalizados com TB. A PEmáx e a Plmáx encontravam-se reduzidas em 88,9% e 91,7% dos pacientes, respectivamente, e a

força de preensão manual estava reduzida na maioria dos pacientes, tanto à direita (88,9%) quanto à esquerda (83,3%).

Além disso, mulheres e pacientes com infiltrados intersticiais, alveolares ou nodulares em lobos superiores na radiografia de tórax apresentaram níveis séricos maiores de leptina. Ainda, os pacientes que referiram febre e aqueles com cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis* tiveram níveis séricos mais elevados de IL-6.

Encontramos também uma correlação positiva entre IMC e níveis séricos de leptina, e uma correlação inversa entre a idade e os níveis séricos de TNF-alfa. Não houve associação entre a força muscular respiratória e periférica com os níveis séricos de leptina, IL-6 e TNF- α . Estudos futuros, com um tamanho amostral maior e com um grupo controle, são necessários para elucidar esses achados.

Referências

- (1) World Health Organization. Global Tuberculosis Control. Report 2014. Disponível em: www.who.int. Acesso em janeiro de 2015.
- (2) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Especial Tuberculose 2014. Disponível em: www.saude.gov.br. Acesso em janeiro de 2015.
- (3) Hnizdo E, Singh T, Churchyard G. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. *Thorax* 2000; 55(1):32-38.
- (4) Pasipanodya JG, Miller TL, Vecino M, Munguia G, Bae S, Drewyer G et al. Using the St. George respiratory questionnaire to ascertain health quality in persons with treated pulmonary tuberculosis. *Chest* 2007; 132(5):1591-1598.
- (5) Fraia VF. Caracterização da capacidade pulmonar nos detentos de duas penitenciárias da cidade de Guarulhos, SP. [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP. 2009.
- (6) Di Naso FC, Pereira JS, Schuh SJ, Unis G. Functional evaluation in patients with pulmonary tuberculosis sequelae. *Rev Port Pneumol* 2011; 17(5):216-221.
- (7) Maguire GP, Anstey NM, Ardian M, Waramori G, Tjitra E, Kenangalem E et al. Pulmonary tuberculosis, impaired lung function, disability and quality of life in a high-burden setting. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(12):1500-1506.
- (8) PrayGod G, Range N, Faurholt-Jepsen D, Jeremiah K, Faurholt-Jepsen M, Aabye MG et al. Weight, body composition and handgrip strength among

pulmonary tuberculosis patients: a matched cross-sectional study in Mwanza, Tanzania. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2011; 105(3):140-147.

- (9) Schwenk A, Macallan DC. Tuberculosis, malnutrition and wasting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3(4):285-291.
- (10) Cakir B, Yonem A, Guler S, Odabasi E, Demirbas B, Gursoy G et al. Relation of leptin and tumor necrosis factor alpha to body weight changes in patients with pulmonary tuberculosis. *Horm Res* 1999; 52(6):279-283.
- (11) Yuksel I, Sencan M, Dokmetas HS, Dokmetas I, Ataseven H, Yonem O. The relation between serum leptin levels and body fat mass in patients with active lung tuberculosis. *Endocr Res* 2003; 29(3):257-264.
- (12) Buyukoglan H, Gulmez I, Kelestimur F, Kart L, Oymak FS, Demir R et al. Leptin levels in various manifestations of pulmonary tuberculosis. *Mediators Inflamm* 2007; 2007:64859.
- (13) van CR, Karyadi E, Netea MG, Verhoef H, Nelwan RH, West CE et al. Decreased plasma leptin concentrations in tuberculosis patients are associated with wasting and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2):758-763.
- (14) 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.
- (15) van LM, van der Meer JW, West CE, van CR, Semba RD. Interleukin-6 and human immunodeficiency virus load, but not plasma leptin concentration, predict anorexia and wasting in adults with pulmonary tuberculosis in Malawi. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(8):4771-4776.

- (16) Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin PT et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol* 2009; 35(10):1018-1048.
- (17) Schlussek MM, dos Anjos LA, Kac G. A dinamometria e seu uso na avaliação nutricional. *Rev Nutr* 2008;21(2):223-235.
- (18) Dias JA, Ovando AC, Kulkamp W, Borges NG. Força da preensão palmar:métodos de avaliação e fatores que influenciam a medida. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2010;3:209-216.
- (19) Schlussek MM, dos Anjos LA, de Vasconcellos MT, Kac G. Reference values of handgrip dynamometry of healthy adults: a population-based study. *Clin Nutr* 2008; 27(4):601-607.
- (20) ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(4):518-624.
- (21) Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32(6):719-727.
- (22) Costa D, Goncalves HA, Lima LP, Ike D, Cancelliero KM, Montebelo MI. New reference values for maximal respiratory pressures in the Brazilian population. *J Bras Pneumol* 2010; 36(3):306-312.
- (23) Manty M, de Leon CF, Rantanen T, Era P, Pedersen AN, Ekmann A et al. Mobility-related fatigue, walking speed, and muscle strength in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67(5):523-529.

- (24) Ling CH, Taekema D, de Craen AJ, Gussekloo J, Westendorp RG, Maier AB. Handgrip strength and mortality in the oldest old population: the Leiden 85-plus study. *CMAJ* 2010; 182(5):429-435.
- (25) Sultan P, Hamilton MA, Ackland GL. Preoperative muscle weakness as defined by handgrip strength and postoperative outcomes: a systematic review. *BMC Anesthesiol* 2012; 12:1.
- (26) Karyadi E, Schultink W, Nelwan RH, Gross R, Amin Z, Dolmans WM et al. Poor micronutrient status of active pulmonary tuberculosis patients in Indonesia. *J Nutr* 2000; 130(12):2953-2958.
- (27) Lucas SB, De Cock KM, Hounnou A, Peacock C, Diomande M, Honde M et al. Contribution of tuberculosis to slim disease in Africa. *BMJ* 1994; 308(6943):1531-1533.
- (28) Macallan DC. Malnutrition in tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34(2):153-157.
- (29) Onwubalili JK. Malnutrition among tuberculosis patients in Harrow, England. *Eur J Clin Nutr* 1988; 42(4):363-366.
- (30) Karyadi E, West CE, Schultink W, Nelwan RH, Gross R, Amin Z et al. A double-blind, placebo-controlled study of vitamin A and zinc supplementation in persons with tuberculosis in Indonesia: effects on clinical response and nutritional status. *Am J Clin Nutr* 2002; 75(4):720-727.
- (31) Range N, Chagalucha 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):762-770.

- (32) Rao VK, Iademarco EP, Fraser VJ, Kollef MH. The impact of comorbidity on mortality following in-hospital diagnosis of tuberculosis. *Chest* 1998; 114(5):1244-1252.
- (33) van LM, Kumwenda JJ, Harries AD, Whalen CC, Taha TE, Kumwenda N et al. Malnutrition and the severity of lung disease in adults with pulmonary tuberculosis in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(2):211-217.
- (34) Zachariah R, Spielmann MP, Harries AD, Salaniponi FM. Moderate to severe malnutrition in patients with tuberculosis is a risk factor associated with early death. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; 96(3):291-294.
- (35) PrayGod G, Range N, Faurholt-Jepsen D, Jeremiah K, Faurholt-Jepsen M, Aabye MG et al. Daily multi-micronutrient supplementation during tuberculosis treatment increases weight and grip strength among HIV-uninfected but not HIV-infected patients in Mwanza, Tanzania. *J Nutr* 2011; 141(4):685-691.
- (36) Prabha C, Karthic S, Das SD, Swaminathan S, Subramaniam S, Sukumar B. Impact of tuberculosis on serum leptin levels in patients with HIV infection. *Horm Res* 2005; 63(5):228-233.
- (37) Prabha C, Supriya P, Das SD, Sukumar B, Balaji S. Leptin response in patients with tuberculous pleuritis. *Indian J Med Res* 2008; 128(6):721-727.
- (38) Keicho N, Matsushita I, Tanaka T, Shimbo T, Hang NT, Sakurada S et al. Circulating levels of adiponectin, leptin, fetuin-A and retinol-binding protein in patients with tuberculosis: markers of metabolism and inflammation. *PLoS One* 2012; 7(6):e38703.
- (39) Matthys P, Billiau A. Cytokines and cachexia. *Nutrition* 1997; 13(9):763-770.

- (40) Cartmell T, Poole S, Turnbull AV, Rothwell NJ, Luheshi GN. Circulating interleukin-6 mediates the febrile response to localised inflammation in rats. *J Physiol* 2000; 526 Pt 3:653-661.
- (41) Netea MG, Kullberg BJ, van der Meer JW. Circulating cytokines as mediators of fever. *Clin Infect Dis* 2000; 31 Suppl 5:S178-S184.
- (42) Verbon A, Juffermans N, Van Deventer SJ, Speelman P, Van DH, Van Der Poll T. Serum concentrations of cytokines in patients with active tuberculosis (TB) and after treatment. *Clin Exp Immunol* 1999; 115(1):110-113.
- (43) Mwandumba HC, Bertel SS, White SA, Nyirenda MH, Kampondeni SD, Rhoades ER et al. Association between sputum smear status and local immune responses at the site of disease in HIV-infected patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)* 2008; 88(1):58-63.
- (44) Dirks AJ, Leeuwenburgh C. Tumor necrosis factor alpha signaling in skeletal muscle: effects of age and caloric restriction. *J Nutr Biochem* 2006; 17(8):501-508.
- (45) Gupta S, Chiplunkar S, Kim C, Yel L, Gollapudi S. Effect of age on molecular signaling of TNF-alpha-induced apoptosis in human lymphocytes. *Mech Ageing Dev* 2003; 124(4):503-509.
- (46) Han D, Hosokawa T, Aoike A, Kawai K. Age-related enhancement of tumor necrosis factor (TNF) production in mice. *Mech Ageing Dev* 1995; 84(1):39-54.
- (47) Mshana RN, Boulandi J, Mshana NM, Mayombo J, Mendome G. Cytokines in the pathogenesis of malaria: levels of IL-1 beta, IL-4, IL-6, TNF-alpha and IFN-gamma in plasma of healthy individuals and malaria patients in a holoendemic area. *J Clin Lab Immunol* 1991; 34(3):131-139.

- (48) Santos RR. Estudo da associação entre desempenho cognitivo, qualidade de vida e marcadores inflamatórios em pacientes com esquizofrenia ou transtorno delirante. [Dissertação de Mestrado]. Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais . 2013.

Tabela 1. Características dos pacientes.

Características	n=36
Sexo masculino, n (%)	25 (69,4)
Idade (anos), média ± DP	37,9 ± 16,8
Raça branca, n (%)	20 (55,6)
Tabagismo ativo, n (%)	22 (61,1)
Alcoolismo, n (%)	14 (38,9)
Uso de drogas, n (%)	9 (25,0)
IMC, média ± DP (Kg/m ²)	19,5 ± 3,5
HIV, n (%)	14 (38,9)
Tosse, n (%)	31 (86,1)
Produção de escarro, n (%)	17 (47,2)
Febre, n (%)	22 (61,1)
Emagrecimento, n (%)	34 (94,4)
Perda ponderal estimada pelo paciente (kg), mediana (P25-P75)	8,5 (5,0-15,0)
Dispneia, n (%)	22 (61,1)
Dor torácica, n (%)	16 (44,4)
Sudorese noturna, n (%)	23 (63,9)
Tempo de sintomas até a internação (dias), mediana (P25-P75)	30,0 (20,3-60,0)
BAAR positivo, n (%)	29 (82,9)
Cultura positiva para <i>M.tuberculosis</i> , n (%)	28 (90,3)
Cavitação, n (%)	13 (36,1)
Infiltrado*, n (%)	17 (47,2)
Consolidação, n (%)	21 (58,3)
Pressão expiratória máxima (PEmáx) (cmH ₂ O), média ± DP	63,6 ± 16,8
PEmáx reduzida, n (%)	32 (88,9)
Pressão inspiratória máxima (PImáx) (cmH ₂ O), média ± DP	58,8 ± 14,7
PImáx reduzida, n (%)	33 (91,7)
Força de preensão manual direita (kg), média ± DP	29,0 ± 12,2
Força de preensão manual direita reduzida, n (%)	29 (80,6)
Força de preensão manual esquerda (kg), média ± DP	27,3 ± 12,4
Força de preensão manual esquerda reduzida, n (%)	30 (83,3)

Leptina ng/mL), mediana (P25;P75)	0,4 (0,2;1,1)
Interleucina-6 (pg/mL), mediana (P25;P75)	53,6 (16,5;80,4)
TNF-alfa (pg/mL), mediana (P25;P75)	-4,9 (-5,3;-4,0)
Óbito hospitalar, n (%)	2 (5,6)

*Infiltrado intersticial, alveolar ou nodular em lobos superiores.

P25-P75: percentil 25-percentil 75. DP: desvio padrão. IMC: índice de massa corporal. HIV: vírus da imunodeficiência humana. BAAR: bacilo álcool-ácido resistente. TNF: fator de necrose tumoral.

Tabela 2. Análise univariada da associação entre características clínicas e níveis séricos de leptina em pacientes com TB ativa.

Características	Leptina (ng/mL), mediana (P25;P75)	p
Sexo		
Masculino	0,24 (0,17;0,55)	< 0,0001
Feminino	1,34 (0,64;7,36)	
Tabagismo		
Sim	0,47 (0,20;1,19)	0,559
Não	0,31 (0,20;1,41)	
Tosse		
Sim	0,45 (0,22;1,15)	0,599
Não	0,39 (0,11;1,97)	
Produção de escarro		
Sim	0,24 (0,19;0,88)	0,235
Não	0,54 (0,22;2,39)	
Emagrecimento		
Sim	0,42 (0,20;1,13)	0,679
Não	3,50 (0,22;3,50)*	
Sudorese noturna		
Sim	0,55 (0,22;2,39)	0,193
Não	0,24 (0,19;0,64)	
Dispneia		
Sim	0,49 (0,23;1,60)	0,436
Não	0,29 (0,18;0,83)	
Dor torácica		
Sim	0,52 (0,24;2,74)	0,226
Não	0,39 (0,17;0,91)	
Febre		
Sim	0,31 (0,18;0,59)	0,085
Não	1,02 (0,23;2,50)	
HIV		
Sim	0,47 (0,23;0,76)	0,871
Não	0,32 (0,17;2,51)	
BAAR positivo		
Sim	0,35 (0,19;2,23)	0,381
Não	1,39 (0,20;7,03)	
Cultura positiva para <i>M.tuberculosis</i>		
Sim	0,47 (0,21;2,13)	0,385
Não	0,24 (0,12;0,24)*	
Cavitação		
Sim	0,29 (0,15;0,76)	0,152
Não	0,55 (0,23;1,34)	
Infiltrado**		
Sim	0,73 (0,29;3,78)	0,020
Não	0,24 (0,17;0,54)	
Consolidação		
Sim	0,29 (0,17;1,23)	0,269
Não	0,55 (0,24;1,15)	
PEmáx reduzida		
Sim	0,37 (0,19;1,06)	0,087
Não	2,63 (0,77;15,36)	
Plmáx reduzida		
Sim	0,45 (0,19;1,14)	0,932

Não	0,23 (0,22;0,23)*	
Força de prensão manual direita reduzida		
Sim	0,39 (0,17;1,10)	0,308
Não	0,97 (0,23;2,86)	
Força de prensão manual esquerda reduzida		
Sim	0,47 (0,18;1,13)	0,865
Não	0,26 (0,23;7,03)	
Óbito hospitalar		
Sim	0,42 (0,22;1,13)	0,836
Não	2,44 (0,18;2,44)*	

*P25;P50

** Infiltrado intersticial, alveolar ou nodular em lobos superiores.

P25-P75: percentil 25-percentil 75. HIV: vírus da imunodeficiência humana. BAAR: bacilo álcool-ácido resistente.

Tabela 3. Análise univariada da associação entre características clínicas e níveis séricos de TNF-alfa em pacientes com TB ativa.

Características	TNF-alfa (pg/mL), mediana (P25;P75)	p
Sexo		
Masculino	-5,00 (-5,24;-4,46)	0,154
Feminino	-4,01 (-5,39;-3,43)	
Tabagismo		
Sim	-4,95 (-5,22;-4,02)	0,721
Não	-4,95 (-5,34;-4,26)	
Tosse		
Sim	-5,00 (-5,29;-4,02)	0,664
Não	-4,51 (-5,59;-4,07)	
Produção de escarro		
Sim	-5,09 (-5,34;-4,66)	0,071
Não	-4,41 (-5,09;-3,53)	
Emagrecimento		
Sim	-5,00 (-5,29;-4,09)	0,300
Não	-4,17 (-4,90;-4,17)*	
Sudorese noturna		
Sim	-4,71 (-5,49;-4,02)	0,779
Não	-4,02 (-5,19;-4,22)	
Dispneia		
Sim	-4,80 (-5,27;-4,02)	0,330
Não	-5,05 (-5,29;-4,49)	
Dor torácica		
Sim	-4,80 (-5,37;-4,04)	0,924
Não	-5,00 (-5,27;-4,04)	
Febre		
Sim	-4,80 (-5,12;-3,89)	0,199
Não	-5,15 (-5,41;-4,12)	
HIV		
Sim	-4,95 (-5,42;-4,02)	0,709
Não	-4,95 (-5,22;-4,09)	
BAAR positivo		
Sim	-5,00 (-5,29;-4,12)	0,677
Não	-4,71 (-5,27;-4,02)	
Cultura positiva para <i>M.tuberculosis</i>		
Sim	-5,00 (-5,29;-5,00)	0,547
Não	-5,29 (-5,69;-5,29)*	
Cavitação		
Sim	-4,90 (-5,25;-3,33)	0,586
Não	-5,29 (-5,29;-4,12)	
Infiltrado**		
Sim	-5,34 (-5,34;-4,07)	0,787
Não	-5,00 (-5,19;-4,02)	
Consolidação		
Sim	-5,00 (-5,25;-4,02)	0,822
Não	-4,90 (-5,29;-4,12)	
PEmáx reduzida		
Sim	-4,95 (-5,29;-4,04)	0,821
Não	-4,85 (-5,41;-4,14)	
Plmáx reduzida		
Sim	-5,00 (-5,29;-4,07)	0,775
Não	-4,90 (-5,19;-4,90)*	
Força de prensão manual direita		

reduzida			
Sim	-5,00 (-5,29;-4,12)		0,230
Não	-4,51 (-5,19;-3,14)		
Força de prensão manual esquerda			
reduzida			
Sim	-5,00 (-5,32;-4,09)		0,318
Não	-4,71 (-5,04;-3,79)		
Óbito hospitalar			
Sim	-4,95 (-5,29;-4,02)		0,557
Não	-4,95 (-5,49;-4,95)*		

*P25;P50

** Infiltrado intersticial, alveolar ou nodular em lobos superiores.

P25-P75: percentil 25-percentil 75. HIV: vírus da imunodeficiência humana. BAAR: bacilo álcool-ácido resistente.

Tabela 4. Análise univariada da associação entre características clínicas e níveis séricos de interleucina-6 em pacientes com TB ativa.

Características	Interleucina-6 (pg/mL), mediana (P25;P75)	p
Sexo		
Masculino	28,41 (14,53;103,12)	0,693
Feminino	50,59 (21,52;63,80)	
Tabagismo		
Sim	39,24 (22,64;90,53)	0,256
Não	22,08 (12,08;72,10)	
Tosse		
Sim	32,48 (17,91;81,44)	0,262
Não	16,21 (3,13;81,87)	
Produção de escarro		
Sim	27,84 (11,25;80,40)	0,384
Não	50,59 (17,57;81,44)	
Emagrecimento		
Sim	28,45 (15,42;85,33)	0,447
Não	61,10 (50,59;61,10)*	
Sudorese noturna		
Sim	50,59 *21,52;109,25)	0,217
Não	25,76 (14,56;64,02)	
Dispneia		
Sim	30,48 (15,41;73,04)	0,697
Não	36,92 (16,41;112,86)	
Dor torácica		
Sim	26,09 (11,67;59,60)	0,181
Não	46,30 (16,55;111,29)	
Febre		
Sim	66,91 (26,97;113,44)	0,001
Não	18,86 (6,67;28,00)	
HIV		
Sim	57,78 (9,12;119,29)	0,314
Não	27,08 (17,23;67,02)	
BAAR positivo		
Sim	32,48 (32,48;52,76)	0,255
Não	25,01 (25,01;27,57)	
Cultura positiva para <i>M.tuberculosis</i>		
Sim	48,60 (18,81;93,11)	0,033
Não	6,92 (3,47;6,92)*	
Cavitação		
Sim	46,61 (12,99;95,34)	0,882
Não	28,41 (17,57;77,28)	
Infiltrado**		
Sim	28,49 (12,89;94,72)	0,987
Não	45,99 (17,91;81,44)	
Consolidação		
Sim	28,49 (15,48;79,36)	0,712
Não	32,48 (16,20;123,71)	

PEmáx reduzida		
Sim	46,30 (16,55;93,11)	0,208
Não	24,96 (7,47;28,47)	
PI máx reduzida		
Sim	51,12 (14,63;89,22)	0,753
Não	28,49 (28,41;28,49)*	
Força de prensão manual direita reduzida		
Sim	46,61 (17,74;103,12)	0,089
Não	21,52 (6,92;28,49)	
Força de prensão manual esquerda reduzida		
Sim	46,30 (17,23;100,06)	0,161
Não	23,16 (5,89;39,28)	
Óbito hospitalar		
Sim	28,45 (15,41;78,32)	0,240
Não	103,87 (32,48;103,87)*	

*P25;P50

** Infiltrado intersticial, alveolar ou nodular em lobos superiores.

P25-P75: percentil 25-percentil 75. HIV: vírus da imunodeficiência humana. BAAR: bacilo álcool-ácido resistente.

Tabela 5. Correlação entre variáveis estudadas e níveis séricos de leptina, TNF-alfa e interleucina-6.

Variáveis	Leptina (Coeficiente de correlação/p)	TNF-alfa (Coeficiente de correlação/p)	Interleucina-6 (Coeficiente de correlação/p)
Idade	0,006/0,970	-0,362/0,030	-0,160/0,350
IMC	0,330/0,050	0,052/0,761	0,199/0,245
Tempo de sintomas até a internação	0,178/0,298	0,116/0,502	0,241/0,156
PI _{máx}	-0,253/0,137	0,159/0,355	0,236/0,166
PE _{máx}	-0,212/0,215	0,170/0,322	0,192/0,262
Força de preensão manual direita	-0,273/0,107	0,080/0,641	-0,080/0,642
Força de preensão manual esquerda	-0,277/0,102	0,036/0,837	-0,018/0,919
Perda ponderal estimada pelo paciente	0,023/0,896	-0,295/0,080	0,189/0,269

TNF: fator de necrose tumoral. IMC: índice de massa corporal.

5. Referências da Revisão de Literatura

- (1) Brasil.Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasil.Ministério da saúde 7, 1-816. 2009.
- (2) Kumar AF. Robbins & Cotran Patologia - Bases Patológicas das Doenças. 8, 1-728. 2010. Elsevier.
- (3) Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. 44, 1-13. 2014.
- (4) Comissão de Tuberculose da SBPT GdTdDpTdS. III Diretriz de tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisologia. J Bras Pneumol 35, 1018-1048. 2009.
- (5) World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. 1-171. 2014.
- (6) Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn CF. Tuberculosis. N Engl J Med 2013 Feb 21;368(8):745-55.
- (7) Brasil.Ministério da Saúde.Secretaria executiva. Recomendações para o manejo da coinfeção TB-HIV em serviços de atenção especializada a pessoas vivendo com HIV/AIDS. 1-30. 2013. Brasília-DF.
- (8) World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2013. Countdown to 2015. Supl. 2015.
- (9) Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre. Análise epidemiológica da tuberculose em Porto Alegre no período de 2001 a 2011 com destaque para situação epidemiológica de 2011. 1-19. 3-12-2012.
- (10) Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre, Coordenadoria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Equipe de Vigilância das Doenças Transmissíveis, editor. 54, 1-3. 2014.
- (11) Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn CF. Tuberculosis. N Engl J Med 2013 Feb 21;368(8):745-55.
- (12) Pasipanodya JG, Miller TL, Vecino M, Munguia G, Bae S, Drewyer G, et al. Using the St. George respiratory questionnaire to ascertain health quality in persons with treated pulmonary tuberculosis. Chest 2007 Nov;132(5):1591-8.

- (13) Ramos LMMea. Perfil funcional de pacientes portadores de seqüela de tuberculose de um hospital universitário. *J.Bras.Pneumol.* 32, 43-47. 2006.
- (14) Humphreys J, de la Maza P, Hirsch S, Barrera G, Gattas V, Bunout D. Muscle strength as a predictor of loss of functional status in hospitalized patients. *Nutrition* 2002 Jul;18(7-8):616-20.
- (15) Manty M, de Leon CF, Rantanen T, Era P, Pedersen AN, Ekmann A, et al. Mobility-related fatigue, walking speed, and muscle strength in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012 May;67(5):523-9.
- (16) Fraia VF. Caracterização da capacidade pulmonar no detentos de duas peninteciárias da cidade de Guarulhos, SP. Dissertação de Mestrado. USP . 2009.
- (17) Di Naso FC, Pereira JS, Schuh SJ, Unis G. [Functional evaluation in patients with pulmonary tuberculosis sequelae]. *Rev Port Pneumol* 2011 Sep;17(5):216-21.
- (18) Godoy MD, Mello FC, Lopes AJ, Costa W, Guimaraes FS, Pacheco AG, et al. The functional assessment of patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis. *Respir Care* 2012 Nov;57(11):1949-54.
- (19) Dias JA, Ovando AC KWJN. Força da preensão palmar:métodos de avaliação e fatores que influenciam a medida. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 3, 209-216. 2010.
- (20) Schlussek MM, Anjos LA, Kac G. A dinamometria e seu uso na avaliação nutricional. *Rev Nutr* 21, 223-235. 2008.
- (21) Bohannon RW. Measuring knee extensor muscle strength. *Am J Phys Med Rehabil* 2001 Jan;80(1):13-8.
- (22) Sultan P, Hamilton MA, Ackland GL. Preoperative muscle weakness as defined by handgrip strength and postoperative outcomes: a systematic review. *BMC Anesthesiol* 2012;12:1.
- (23) Ling CH, Taekema D, de Craen AJ, Gussekloo J, Westendorp RG, Maier AB. Handgrip strength and mortality in the oldest old population: the Leiden 85-plus study. *CMAJ* 2010 Mar 23;182(5):429-35.
- (24) Kilgour RD, Vigano A, Trutschnigg B, Lucar E, Borod M, Morais JA. Handgrip strength predicts survival and is associated with markers of clinical and functional outcomes in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 2013 Dec;21(12):3261-70.
- (25) PrayGod G, Range N, Faurholt-Jepsen D, Jeremiah K, Faurholt-Jepsen M, Aabye MG, et al. The effect of energy-protein supplementation on weight, body composition and handgrip strength among pulmonary tuberculosis HIV-co-infected patients: randomised controlled trial in Mwanza, Tanzania. *Br J Nutr* 2012 Jan;107(2):263-71.
- (26) PrayGod G, Range N, Faurholt-Jepsen D, Jeremiah K, Faurholt-Jepsen M, Aabye MG, et al. Weight, body composition and handgrip strength among

- pulmonary tuberculosis patients: a matched cross-sectional study in Mwanza, Tanzania. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2011 Mar;105(3):140-7.
- (27) Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998 Mar 7;351(9104):737-42.
- (28) Guyton AC, Hall JE, Junior AM, Neto JC, et al. *Tratado de fisiologia médica*. 11, 871-873. 2006.
- (29) Buyukoglan H. Leptin levels in various manifestations of pulmonary tuberculosis. *Mediators of Inflammation* 2007[64859], 1-6. 2014.
- (30) Cordero P, Campion J, Milagro FI, Goyenechea E, Steemburgo T, Javierre BM, et al. Leptin and TNF-alpha promoter methylation levels measured by MSP could predict the response to a low-calorie diet. *J Physiol Biochem* 2011 Sep;67(3):463-70.
- (31) Cakir B, Yonem A, Guler S, Odabasi E, Demirbas B, Gursoy G, et al. Relation of leptin and tumor necrosis factor alpha to body weight changes in patients with pulmonary tuberculosis. *Horm Res* 1999;52(6):279-83.
- (32) Yuksel I, Sencan M, Dokmetas HS, Dokmetas I, Ataseven H, Yonem O. The relation between serum leptin levels and body fat mass in patients with active lung tuberculosis. *Endocr Res* 2003 Aug;29(3):257-64.
- (33) van CR, Karyadi E, Netea MG, Verhoef H, Nelwan RH, West CE, et al. Decreased plasma leptin concentrations in tuberculosis patients are associated with wasting and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Feb;87(2):758-63.
- (34) Schwenk A, Hodgson L, Rayner CF, Griffin GE, Macallan DC. Leptin and energy metabolism in pulmonary tuberculosis. *Am J Clin Nutr* 2003 Feb;77(2):392-8.
- (35) Volp ACP ARCNMVSPBJ. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em prever a síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 52, 537-549. 2008.
- (36) Cecil, Russell L. Goldman L AD. *Tratado de Medicina Interna*. 2, 2032-2035. 2005.
- (37) Engele M, Stossel E, Castiglione K, Schwerdtner N, Wagner M, Bolcskei P, et al. Induction of TNF in human alveolar macrophages as a potential evasion mechanism of virulent *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol* 2002 Feb 1;168(3):1328-37.
- (38) Saunders BM, Frank AA, Orme IM, Cooper AM. Interleukin-6 induces early gamma interferon production in the infected lung but is not required for generation of specific immunity to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Infect Immun* 2000 Jun;68(6):3322-6.

- (39) Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000 Apr;117(4):1162-72.
- (40) Correia JW, Freitas MV, Queiroz JA, PereiraPerrin M, Cavadas B. Interleukin-6 blood levels in sensitive and multiresistant tuberculosis. *Infection* 2009 Apr;37(2):138-41.
- (41) Zhang G, Zhou B, Wang W, Zhang M, Zhao Y, Wang Z, et al. A functional single-nucleotide polymorphism in the promoter of the gene encoding interleukin 6 is associated with susceptibility to tuberculosis. *J Infect Dis* 2012 Jun;205(11):1697-704.
- (42) Nogueira CR. Aspectos antropométricos, bioquímicos e sintomatológicos em mulheres com tuberculose pulmonar. *Rev Cienc Med* 15, 281-288. 2006.
- (43) Ando M, Mori A, Esaki H, Shiraki T, Uemura H, Okazawa M, et al. The effect of pulmonary rehabilitation in patients with post-tuberculosis lung disorder. *Chest* 2003 Jun;123(6):1988-95.
- (44) Giron R, Matesanz C, Garcia-Rio F, de SE, Mancha A, Rodriguez-Salvanes F, et al. Nutritional state during COPD exacerbation: clinical and prognostic implications. *Ann Nutr Metab* 2009;54(1):52-8.
- (45) Vilaro J, Ramirez-Sarmiento A, Martinez-Llorens JM, Mendoza T, Alvarez M, Sanchez-Cayado N, et al. Global muscle dysfunction as a risk factor of readmission to hospital due to COPD exacerbations. *Respir Med* 2010 Dec;104(12):1896-902.
- (46) Ionescu AA, Chatham K, Davies CA, Nixon LS, Enright S, Shale DJ. Inspiratory muscle function and body composition in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Oct;158(4):1271-6.
- (47) Lands LC, Heigenhauser GJ, Jones NL. Respiratory and peripheral muscle function in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1993 Apr;147(4):865-9.
- (48) Mier A, Redington A, Brophy C, Hodson M, Green M. Respiratory muscle function in cystic fibrosis. *Thorax* 1990 Oct;45(10):750-2.
- (49) Pradal U, Polese G, Braggion C, Poggi R, Zanolla L, Mastella G, et al. Determinants of maximal transdiaphragmatic pressure in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 Jul;150(1):167-73.
- (50) Yoon SH, Choi NW, Yun SR. Pulmonary dysfunction is possibly a marker of malnutrition and inflammation but not mortality in patients with end-stage renal disease. *Nephron Clin Pract* 2009;111(1):c1-c6.
- (51) Schwenk A, Macallan DC. Tuberculosis, malnutrition and wasting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000 Jul;3(4):285-91.
- (52) Considine RV. Weight regulation, leptin and growth hormone. *Horm Res* 1997;48 Suppl 5:116-21.

- (53) Faggioni R, Fantuzzi G, Fuller J, Dinarello CA, Feingold KR, Grunfeld C. IL-1 beta mediates leptin induction during inflammation. *Am J Physiol* 1998 Jan;274(1 Pt 2):R204-R208.
- (54) van LM, van der Meer JW, West CE, van CR, Semba RD. Interleukin-6 and human immunodeficiency virus load, but not plasma leptin concentration, predict anorexia and wasting in adults with pulmonary tuberculosis in Malawi. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Aug;90(8):4771-6.
- (55) Kim JH, Lee CT, Yoon HI, Song J, Shin WG, Lee JH. Relation of ghrelin, leptin and inflammatory markers to nutritional status in active pulmonary tuberculosis. *Clin Nutr* 2010 Aug;29(4):512-8.

6. Conclusões

Em conclusão, nesse estudo identificamos uma redução da força muscular respiratória e periférica nos pacientes hospitalizados com TB. A PEmáx e a Plmáx encontravam-se reduzidas em 88,9% e 91,7% dos pacientes, respectivamente, e a força de preensão manual estava reduzida na maioria dos pacientes, tanto à direita (88,9%) quanto à esquerda (83,3%).

Além disso, mulheres e pacientes com infiltrados intersticiais, alveolares ou nodulares em lobos superiores na radiografia de tórax apresentaram níveis séricos maiores de leptina. Ainda, os pacientes que referiram febre e aqueles com cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis* tiveram níveis séricos mais elevados de IL-6.

Encontramos também uma correlação positiva entre IMC e níveis séricos de leptina, e uma correlação inversa entre a idade e os níveis séricos de TNF-alfa. Não houve associação entre a força muscular respiratória e periférica com os níveis séricos de leptina, IL-6 e TNF- α .

7. Considerações finais

Nesse estudo transversal, com coleta de dados prospectiva, identificamos uma redução da força muscular respiratória e periférica nos pacientes com TB. Além disso, demonstramos uma associação entre os níveis séricos de leptina, TNF- α e IL-6 e algumas características clínicas e radiológicas. Não houve associação entre a força muscular respiratória e periférica com os níveis séricos de leptina, IL-6 e TNF- α .

Nosso estudo demonstrou uma redução na força muscular respiratória, medida através da PEm \acute{a} x e Plm \acute{a} x, na maioria dos pacientes. Embora um estudo pr \acute{e} vio tenha demonstrado que as press \acute{o} es respirat \acute{o} rias m \acute{a} ximas est \acute{a} o diminu \acute{i} das em pacientes com m \acute{u} ltiplos tratamentos para TB, n \acute{a} o encontramos nenhum estudo que tenha evidenciado essas altera \acute{o} es em pacientes com TB ativa.

Em nossa amostra, aproximadamente 40% dos pacientes tinham crit \acute{e} rios para desnutri \acute{c} o, de acordo com o IMC. Ainda, o IMC apresentou correla \acute{c} o significativa com a Plm \acute{a} x, e a for \acute{c} a de preens \acute{o} manual bilateral, corroborando o conhecimento de que a fraqueza muscular faz parte da s \acute{i} ndrome consumptiva da TB. Isso refor \acute{c} a a necessidade de avalia \acute{c} o e suporte nutricional nesses pacientes, visto que a desnutri \acute{c} o \acute{e} comum entre os pacientes com TB e est \acute{a} associada com a gravidade da doen \acute{c} a e desfechos desfavor \acute{a} veis. Bem como a reabilita \acute{c} o respirat \acute{o} ria, com treino da musculatura perif \acute{e} rica e respirat \acute{o} ria.

Apesar das limita \acute{c} oes metodol \acute{o} gicas, como a aus \acute{e} ncia de grupo controle, o reduzido tamanho amostral e a inclus \acute{o} de somente pacientes hospitalizados, esse estudo atinge seu objetivo de mostrar as altera \acute{c} oes na for \acute{c} a muscular respirat \acute{o} ria e perif \acute{e} rica de pacientes hospitalizados com TB pulmonar e relacionar as caracter \acute{i} sticas cl \acute{i} nicas e radiol \acute{o} gicas com os n \acute{i} veis s \acute{e} ricos de leptina, IL-6 e TNF- α . Estudos futuros, com um tamanho amostral maior e com um grupo controle, s \acute{a} o necess \acute{a} rios para elucidar esses achados.