

**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: um estudo
de caso-controle**

Porto Alegre, 2017.

Erika Cavalheiro Skupien

**Relação entre leptina e marcadores inflamatórios
com a força muscular respiratória e periférica,
em pacientes com tuberculose ativa: um estudo
de caso-controle**

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora 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, 2017

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: um estudo de caso-controlado / Erika Cavalheiro Skupien. -- 2017.

80 f.

Orientador: Denise Rossato Silva.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. tuberculose. 2. leptina. 3. citocinas. 4. pressões respiratórias máximas. 5. preensão palmar .
I. Rossato Silva, Denise, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

Dedico essa Tese de doutorado à minha filha Pietra, que é um estímulo diário para
que eu sempre busque o melhor.

AGRADECIMENTOS

Ao meu esposo Jonas, pelo incentivo diário, e a dedicação a nossa filha para que eu pudesse realizar esse sonho nunca deixando que desistisse ...

Aos meus pais, pela educação e amor que me deram, e o suporte fundamental com o cuidado da Pietra para que esse projeto fosse possível...

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 minha eterna gratidão ...

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!

Lista de Abreviaturas

AIDS= Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

BIA= *Bioelectrical impedance analysis*

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

DM= dinamometria manual

ELISA= *enzyme linked immunosorbent assay*

FFQ = *Food frequency questionnaire*

HIV= Human Immunodeficiency Virus

IL= interleucina

IMC= Índice de Massa corporal

OMS= Organização Mundial da Saúde

Mtb = *Mycobacterium tuberculosis*

MUAC = *Mid-upper arm circumference*

MAMC = *Mid-arm muscle circumference*

PEmax =PEM= pressão expiratória máxima

PImax=PIM= 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

TSF = *Triceps skin-fo*

Lista de figuras

Figura 1: Estimativas para incidência e mortalidade por TB 2015- 2035	17
Figura 2: Países com alto grau de TB que serão acompanhados pela OMS no período de 2016-2020	17
Figura 3: Coeficiente de incidência de TB, Brasil 2007 a 2016.....	18
Figura 4: Coeficiente de mortalidade por tuberculose, Brasil, 2005 a 2015.....	19
Figura 5: Coeficiente de Incidência de Tuberculose (todas as formas) no Rio Grande do Sul, de 2010 a 2014, comparando ao Coeficiente de Incidência nacional	20
Figura 6: Tuberculose RS/Brasil-Incidência	21
Figura 7: Patogênese da tuberculose	23

SUMÁRIO

1. Revisão da literatura	12
1.1 Tuberculose.....	12
1.1.1 Definição	12
1.1.2. Epidemiologia	14
1.1.2.1. Epidemiologia no Mundo	15
1.1.2.2. Epidemiologia no Brasil	18
1.1.2.3 Epidemiologia no Rio Grande do Sul e em Porto Alegre	20
1.2. Patogênese	22
1.3. Diagnóstico	24
1.3.1 Sinais e Sintomas	
1.3.2. Busca de Casos de Tuberculose Pulmonar	25
1.3.3. Diagnóstico microbiológico	26
1.3.3.1. Baciloscopia direta do escarro	26
1.3.3.2. Cultura do escarro ou outras secreções	27
1.3.4. Teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB)	28
1.3.5. Diagnóstico por imagem	29
1.4. Força Muscular Respiratória na tuberculose	30
1.5. Força Muscular Periférica na tuberculose	32
1.6. Leptina e a tuberculose	34
1.7. Fator de Necrose Tumoral-Alfa e tuberculose	36
1.8. Interleucina-6 e a tuberculose	37
1.9 Estado Nutricional e a tuberculose	38
2 Justificativa	41
3 Objetivos	43

3. 1 Objetivo geral	43
3.2 Objetivos específicos	43
4. Referências da Revisão de Literatura	44
5. Artigo em Inglês	51
Abstract	52
Introduction	53
Methods	55
Results	60
Tabelas	63
Discussion	62
References	69
6. Conclusões	77
7. Considerações finais	78

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 principais 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 de caso controle, com coleta de dados prospectivas. Pacientes hospitalizados com diagnóstico de TB pulmonar foram incluídos e controles pareados por sexo e idade (1:1). Foi aferida a força máxima voluntária de preensão manual, através da dinamometria manual (DM), e foram medidas a pressão inspiratória máxima (PIM) e a pressão expiratória máxima (PEM) através de um manovacuômetro. Sangue venoso foi coletado da região cubital para a dosagem de leptina, IL-6 e TNF- α . **Resultados:** Foram incluídos 35 casos e 35 controles. Os níveis de leptina foram menores nos pacientes com TB que nos controles ($p < 0.0001$). IMC, PIM, PEM e DM forem significativamente menores nos casos quando comparado aos controles ($p < 0.0001$). Desnutrição mensurada pela circunferência média do braço e circunferência muscular do braço foram menores nos casos. Níveis baixos de leptina e TNF- α estão associados a PIM, PEM e DM reduzidos e com desnutrição ($IMC \leq 18.5$ kg/m²). Os pacientes que relataram febre e cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis* apresentaram níveis séricos de IL-6 mais elevados. Houve uma correlação positivamente IMC e os 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 periférica e respiratória em pacientes com TB ativa, e demonstramos níveis séricos mais baixos de leptina e TNF- α em pacientes em comparação com os controles. Níveis mais baixos de leptina e TNF- α também foram associados a desnutrição e baixos valores de

PIM, PEM e DM. Houve associação entre níveis séricos de leptina, TNF- α e IL-6 com algumas características clínicas.

Palavras-chave: tuberculose; leptina; citocinas; índice de massa corporal; pressões respiratórias máximas, preensão palmar.

ABSTRACT

Introduction: 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 controls and relate these findings with leptin, IL-6 and TNF- α serum levels. **Methods:** Case-control study. Hospitalized patients diagnosed with pulmonary TB and controls matched (1:1) by age and sex were included. Maximal voluntary handgrip strength, maximal inspiratory pressure (MIP) and maximum expiratory pressure (MEP) were measured. Anthropometric measurements were also taken. Venous blood was collected from the cubital region for leptin, IL-6 and TNF- α dosage. **Results:** We included 35 cases and 35 controls. The median leptin and TNF- α levels were lower in TB patients than in controls ($p < 0.0001$ for both). BMI, HS, MIP, and MEP were all significantly lower in cases than in controls ($p < 0.0001$). Malnutrition by MUAC, MAMC, and TSF were more frequent in cases than in controls. Lower leptin and TNF- α levels are associated with reduced MIP, MEP and HS, and with malnutrition ($BMI \leq 18.5 \text{ kg/m}^2$). 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 . **Conclusions:** We identified a reduction of peripheral and respiratory muscle strength in patients with active TB, and demonstrated lower levels of leptin and TNF- α in TB patients as compared with controls. Lower levels of leptin and TNF- α were associated with malnutrition and with reduced MIP, MEP, and HS. We also showed an association between serum levels of leptin, TNF- α and IL-6, and some clinical features.

Keywords: tuberculosis; leptin; cytokines; body mass index; maximal respiratory pressures; handgrip strength

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Tuberculose

1.1.1 Definição

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa e transmissível por via aérea, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, acometendo principalmente os pulmões. Pode ser causada por uma das sete espécies do complexo *Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae*, sendo a forma de maior importância sanitária o *M.tuberculosis* (1).

A TB é transmitida através do ar, por indivíduo doente pulmonar bacilífero ao espirrar, falar ou tossir, lançando assim gotículas contendo o bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. As gotículas com até 5µ 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* (2).

São considerados indivíduos bacilíferos aqueles com baciloscopia de escarro positiva, ou seja, visualização de bacilos diretamente no escarro. Em média, durante um ano uma pessoa com baciloscopia de escarro positiva infecta de 10 a 15 pessoas. Com o início do esquema de tratamento correto, a transmissão tende a diminuir, em geral após 15 dias chega a níveis insignificantes (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. Se o indivíduo estiver com o sistema imunológico debilitado e infectado pelo *M.tuberculosis*, a infecção pode ser reativada para produzir doença comunicável e potencialmente ameaçadora de vida (3).

A forma pulmonar, principalmente a positiva à baciloscopia, é a de maior relevância para saúde pública, pois é a responsável pela manutenção da cadeia de transmissão da doença (1).

A maioria dos novos casos de doença pulmonar ocorre em torno de 12 meses após a infecção inicial. A probabilidade do 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 (2).

O risco de adoecimento por TB é maior em algumas populações vulneráveis quando comparados a população em geral como por exemplo indígenas (três vezes maior), privados de liberdade (28 vezes maior), pessoas que vivem com HIV/AIDS (35 vezes maior) e pessoas em situação de rua (44 vezes maior) (1).

A maioria dos infectados resiste ao adoecimento após a infecção e desenvolve imunidade parcial à doença. Cerca de 5% dos infectados não conseguem impedir a multiplicação inicial do bacilo e adoecem na sequência da primoinfecção. Outros 5% apesar de bloquearem a infecção nessa fase, adoecem posteriormente (TB pós-primária ou secundária) por reativação dos bacilos (reativação endógena) ou por exposição a nova fonte de infecção (reinfecção exógena) (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 (2).

1.1.2 Epidemiologia

Em 2014, durante assembleia mundial da saúde, a Organização Mundial de Saúde pactuou metas para o fim da TB até 2035, considerando um coeficiente de incidência menor que 10/100 mil hab para a doença deixar de ser um problema de saúde pública (4).

No Brasil, o Ministério da Saúde construiu o Plano Nacional pelo fim da TB, alicerçado em três pilares: Pilar 1 - prevenção e cuidado integrado centrado no paciente; Pilar 2 - Políticas arrojadas e sistema de apoio; e Pilar 3 - intensificação da pesquisa e inovação (5).

A maior prevalência é observada em áreas de grande concentração populacional, 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. 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 (2).

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 (5;6).

1.1.2.1 Epidemiologia no Mundo

Em 2015 foram 10,4 milhões de pessoas com TB, mais de 1,8 milhão de óbitos em decorrência da doença, e 0,4 milhão coinfectedados com HIV. Estes resultados configuram a TB como um grave problema de saúde pública, sendo a doença infecciosa de maior mortalidade no mundo, superando o HIV e a malária juntos (5).

Seis países concentram 60% da carga total da doença, ficando Índia em primeiro lugar, seguida de Indonésia, China, Nigéria, Paquistão e África do Sul. A proporção de casos TB/HIV é maior na região africana (31%) e superou os 50% em partes da África do Sul (4).

A África Subsaariana apresenta os maiores índices de TB 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 TB é epidemia (7).

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%). A maioria dos casos de TB e dos óbitos ocorreu entre os homens, porém a TB permanece entre as três principais causas de morte de mulheres no mundo. Em 2013 foram 510 000 óbitos entre mulheres pela TB, sendo 330 000 HIV negativas e 180 000 HIV positivas (8).

A administração de antirretrovirais em pessoas HIV positivas reduz em até 65% o risco de morbidades e mortalidade decorrente da TB, independente da contagem de CD4. E quando combinado com a terapia preventiva com isoniazida apresenta impacto importante na sobrevivência. A TB ativa em pessoas que vivem com HIV/AIDS é a condição de maior impacto na mortalidade por AIDS e por TB no país (9).

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 (8).

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 (10). A redução dos casos de TB permaneceu estática (1,5%) de 2014 a 2015 e reduziu 22% entre 2000 e 2015 o número de mortes globais, mesmo assim a doença continua uma das 10 principais causas de morte no mundo em 2015, responsável por mais óbitos que o HIV e a malária (4).

As metas para 2035 são uma redução da mortalidade em 95% e uma redução na taxa de incidência por TB para aproximadamente 90% comparado a 2015, o que representaria um coeficiente de incidência de 10/100 mil hab ao final do período (Figura 1). Para tanto é necessário ocorrer um declínio de 4,5% entre 2015 e 2020, e 10% ao ano até 2025 representando o melhor desempenho apresentada pela Europa ocidental na década de 1950 (4).

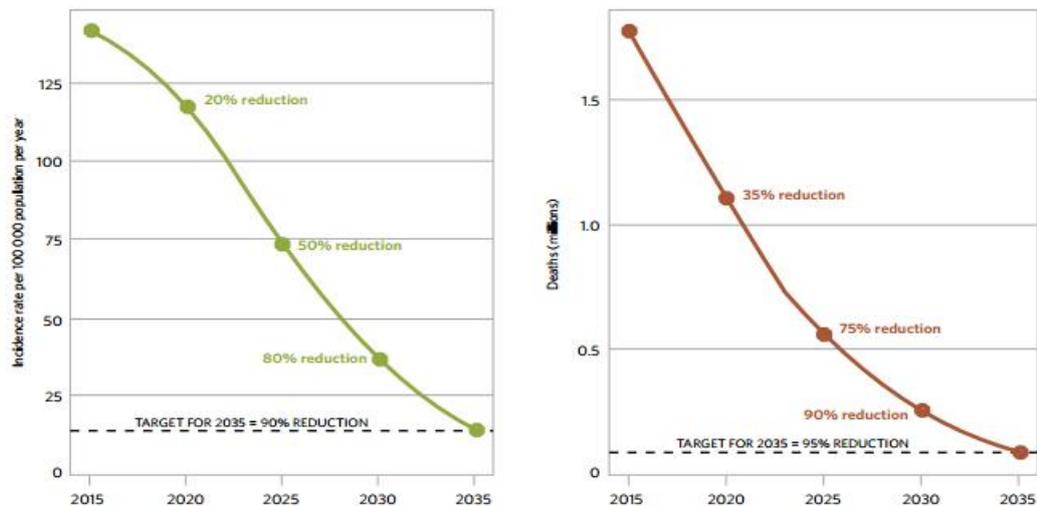


Figura 1: Estimativas para incidência e mortalidade por TB 2015- 2035 (4).

A OMS organizou em três blocos os países com maior carga viral de TB para seu monitoramento entre 2016 a 2020, um bloco para TB, um para TB multidroga resistente e outro para TB-HIV, e em cada bloco estão 30 países. Os 14 países que estão no centro do diamante fazendo a intersecção dos três blocos são Angola, China, República Democrática do Congo, Etiópia, Índia, Indonésia, Quênia, Moçambique, Myanmar, Nigéria, Nova Guiné, África do Sul, Tailândia e Zimbábue (Figura 2) (4).

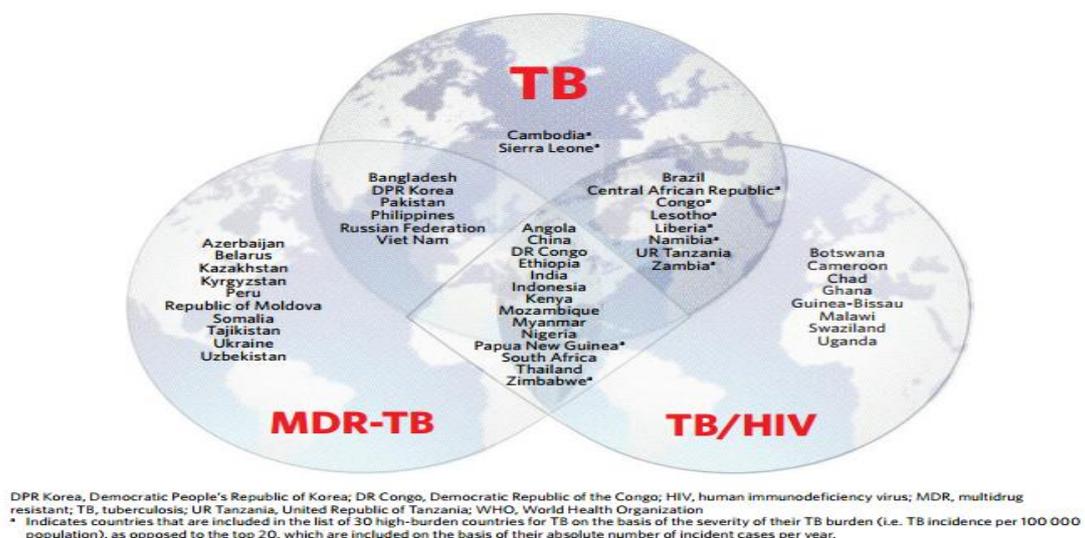


Figura 2: Países com alto grau de TB estão sendo acompanhados pela OMS no período de 2016-2020 (4).

1.1.2.2. Epidemiologia no Brasil

O Brasil está entre os 20 países que concentram 84% dos casos de TB no mundo, ocupando a 16ª posição em número absoluto de casos (10).

Em 2016, foram diagnosticados e registrados 66.796 casos novos e 12.809 casos de retratamento de TB no Brasil. O coeficiente de incidência da doença vem apresentando queda, uma variação anual de -1,7% de 2007 a 2016 (Figura 3), ficando muito aquém da meta pactuada pelo Plano Nacional pelo Fim da TB de < 10 casos /100 mil habitantes para acabar com a TB como um problema de saúde pública no país até o ano de 2035 (5).

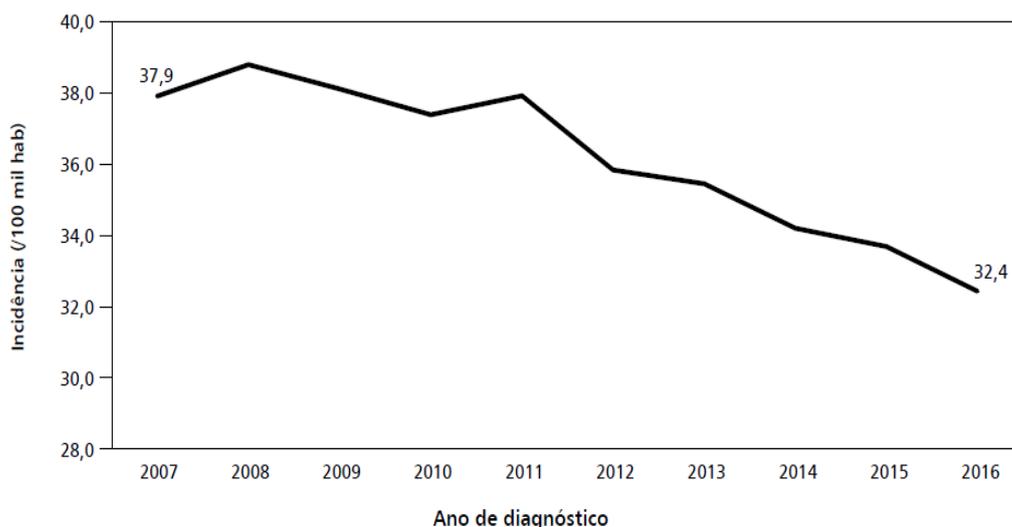


Figura 3: Coeficiente de incidência de TB, Brasil 2007 a 2016 (5).

As capitais brasileiras concentraram as maiores incidências do total de casos novos (37%) e de retratamentos (45%). Manaus registrou um coeficiente de incidência de TB de 93,2/100 mil hab, seguido de Recife, 90,4/mil hab, Rio de Janeiro 84,2/100 mil hab. e Porto Alegre, 80,4/100 mil hab. Todos bem acima da média nacional de 32,4/100 mil hab e aquém do pactuado pela OMS. As regiões brasileiras registraram um coeficiente de incidência de 32,4/100mil hab sendo o maior na região Norte 41,8/100 mil hab., e o menor na região centro-oeste (19,4/100 mil hab) (5).

Dos novos casos diagnosticados em 2016, evoluíram para cura 71,9% dos casos novos de TB pulmonar com confirmação laboratorial. Esse resultado merece atenção, pois a cura e o não abandono do tratamento contribuem diretamente para a interrupção da cadeia de transmissão. A OMS preconiza como ideal uma taxa de abandono menor de 5%, e o Brasil apresenta um percentual de 10,4% (5).

Conforme dados do boletim epidemiológico de 2017, o Brasil registrou 4.543 óbitos por TB mesmo havendo redução no coeficiente de mortalidade em 15,4% no período de 2006 a 2015, passando de 2,6/100 mil hab. para 2,2/100 mil hab (Figura 4) (5).

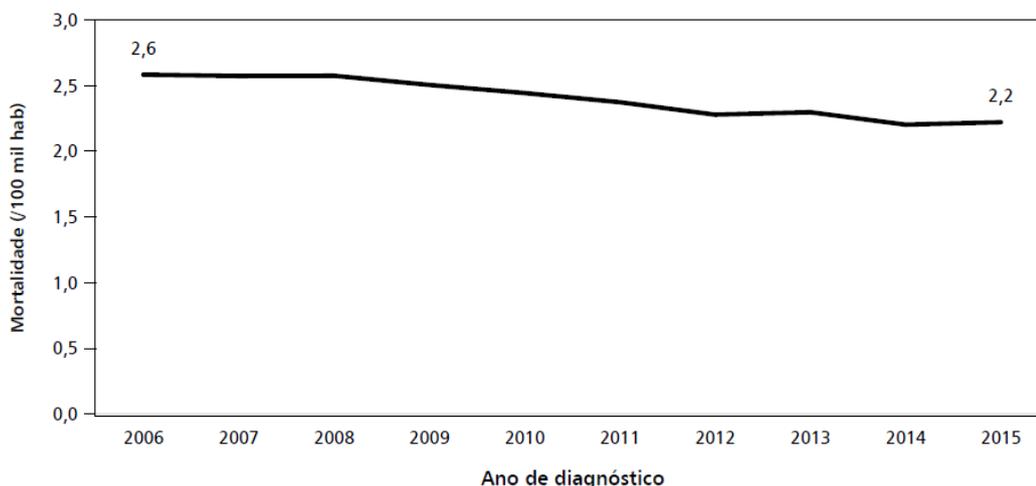


Figura 4: Coeficiente de mortalidade por tuberculose, Brasil, 2005 a 2015 (5).

Com relação ao coeficiente de mortalidade, Recife ficou em primeiro lugar entre as capitais brasileiras, com 7,7/100 mil hab, seguido pelo Rio de Janeiro 6,2/100 mil hab, Belém 5,1/100 mil hab, Salvador 4/100 mil hab e Porto Alegre 3,9/ 100mil hab. A capital com menor coeficiente de mortalidade por TB é Florianópolis com 0,4/100 mil hab. As regiões Nordeste e Norte apresentam os maiores coeficientes de mortalidade, 2,6 e 2,3 respectivamente, acima do índice nacional (5).

O Brasil juntamente com a Federação Russa, Índia, China e África do Sul, concentram quase 50% dos casos mundiais de TB (11).

Dos casos novos diagnosticados em 2016 no Brasil, 73,2% realizaram o teste diagnóstico de HIV, acima dos 68,9% do ano anterior (5).

Um dos indicadores mais importantes de avanço no controle da TB 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 TB 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 (12).

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

O Rio Grande do Sul mantém nos últimos 5 anos um coeficiente de incidência próximo a 45 casos por 100 mil habitantes, sendo o sétimo estado brasileiro e coeficiente de incidência (Figura 5) (13).

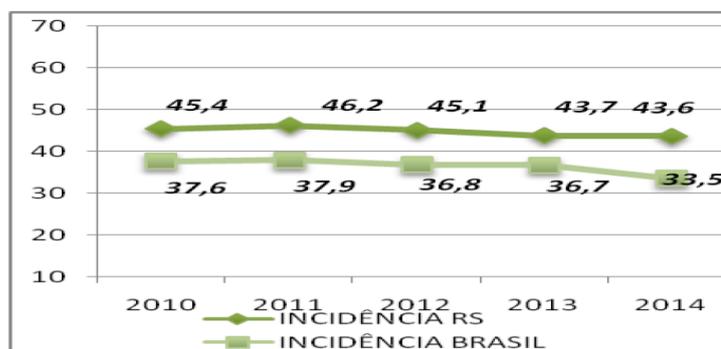


Figura 5: Coeficiente de Incidência de Tuberculose (todas as formas) no Rio Grande do Sul, de 2010 a 2014, comparando ao Coeficiente de Incidência nacional (13).

Dados preliminares da Secretaria Estadual de Saúde, em 2015, mostram que o RS fica atrás apenas de Amazonas, Rio de Janeiro e Pernambuco com 41,0 casos/100.000 hab, ficando acima do coeficiente de incidência nacional de 33,2casos/100.000 hab (Figura 6) (13).

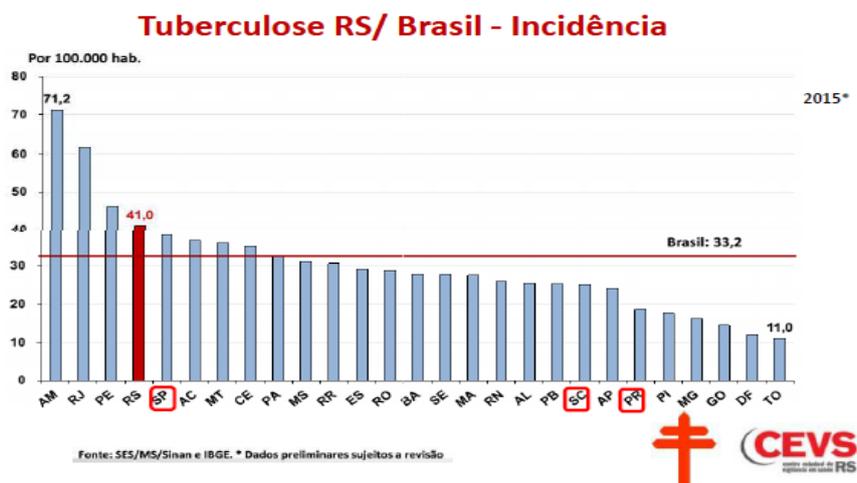


Figura 6: Tuberculose RS/Brasil - Incidência (14).

A taxa de cura da TB pulmonar bacilífera no RS está entre as menores do Brasil (65,8%), ficando entre o penúltimo e o antepenúltimo colocado. A taxa de abandono do tratamento de pacientes bacilíferos está entre as maiores do Brasil (em 2014, 15,1%). Porto Alegre, possui a maior taxa de abandono entre as capitais brasileiras, com 25,4% em 2013 e 25,9% em 2014. As baixas taxas de cura da doença e altas taxas de abandono fazem com que os níveis incidência permaneçam elevados, levando a contaminação para outras pessoas, especialmente idosos e crianças. (13).

A Organização Mundial da Saúde considera 85% a taxa de cura para o controle da doença, e que a taxa de abandono de tratamento não deve ultrapassar 5%. As taxas de coinfeção TB/HIV-AIDS estão aproximadamente 20%, mantendo-se o dobro da média nacional (13).

No Rio Grande do Sul existem 15 municípios que concentraram em 2014 64% dos casos novos de TB (3118 dos 4885 casos novos diagnosticados) e 80% dos abandonos de tratamento (567 dos 710 abandonos registrados no Estado) caracterizado pelo não uso das medicações por um período superior a 30 dias consecutivos. Esses municípios fazem parte das áreas prioritárias para o enfrentamento da TB, são eles: Alvorada, Cachoeirinha, Canoas, Gravataí, Guaíba,

Novo Hamburgo, Pelotas, Porto Alegre, Rio Grande, Santa Cruz do Sul, Santa Maria, São Leopoldo, Sapucaia do Sul, Uruguaiana e Viamão (13).

Dos municípios prioritários, Porto Alegre registrou 1458 casos novos de TB, seguido por Pelotas (239), Alvorada (187) e Canoas (180). Em 2014, o estado do Rio Grande do Sul ficou em primeiro lugar em relação aos estados brasileiros no item abandono do tratamento e coinfeção TB/HIV com 15% e 19,5%, respectivamente, enquanto a média nacional foi 10,3% e 9,8%, respectivamente (13;14).

1. 2. Patogênese

A TB é uma doença granulomatosa que ocorre pela infecção por *Mtb*, que afeta principalmente o pulmão. A infecção inicia-se pela inalação da micobactéria e termina com uma resposta de hipersensibilidade tardia, mediada por linfócitos (12).

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 à infecção. Estima-se que 2 bilhões de pessoas no mundo estejam infectados na forma latente e corram o risco de reativação (7).

A patogenia da TB depende do poder da micobactéria de sobreviver no citoplasma de macrófagos, células de linhagem mielóide, cuja função principal é fagocitar e destruir microrganismos. Ao ser fagocitado, o bacilo desencadeia uma resposta inflamatória com produção de moléculas efetoras solúveis, tais como citocinas, interleucinas e um grande número de quimiocinas. Estas moléculas regulam a resposta imunológica do hospedeiro e controlam a infecção na maioria dos pacientes imunologicamente competentes. Em adição a produção de citocinas, linfócitos TCD4 e TCD8 podem induzir diretamente a morte de macrófagos infectados, reduzindo a

viabilidade de bacilos. A lise de macrófagos infectados então resulta na formação de granulomas caseosos (15).

Após fagocitar o bacilo, o macrófago libera quimiocinas que atraem e ativam monócitos, neutrófilos, linfócitos e outras células inflamatórias que se conjugam visando a destruição do bacilo. Apesar de nenhuma delas ser eficiente na destruição, a interação delas com o macrófago gera um meio repleto de citocinas, em sua maior parte desfavoráveis para o bacilo. No grupo das que potencializam as defesas do hospedeiro, pode-se citar o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), que induz a necrose de caseificação (16)

A sequência de eventos na TB pulmonar primária (Figura 7) 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 (3)

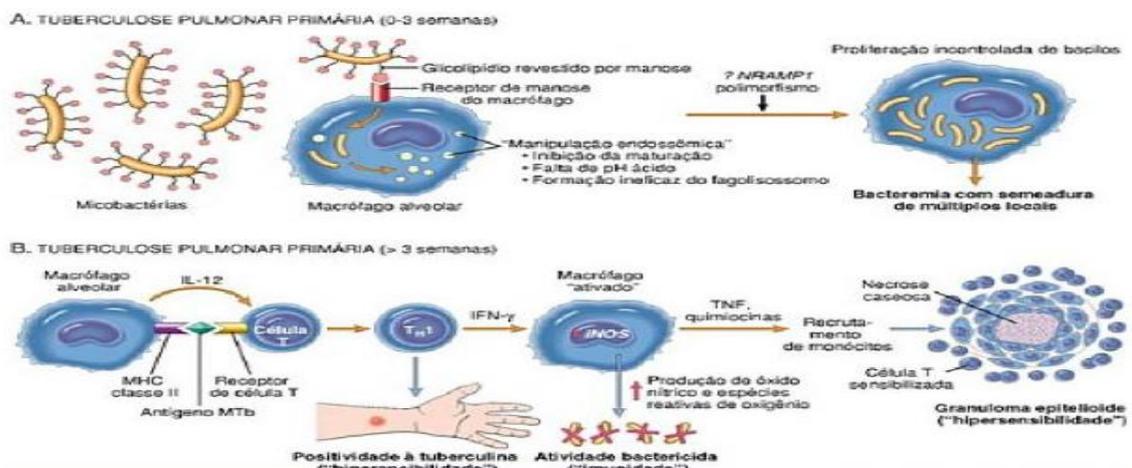


Figura 7: Patogênese da tuberculose. (A): Eventos ocorrendo nas primeiras três semanas após a infecção. (B): Eventos posteriores (3)

Com o desenvolvimento da imunidade, o centro do granuloma sofre um processo de necrose de caseificação, o que também pode ser induzido pelo bacilo através do TNF-alfa e da glicoproteína lipoarabinomanan (LAM) (16).

É a potência da atividade imune do indivíduo, definida tanto por codificação genética (resistência natural), como por infecções tuberculosas anteriores (resistência adquirida), ou por determinadas doenças ou situações imunodepressoras (idade avançada, desnutrição, tabagismo, diabetes, sarcoidose, silicose, neoplasias, infecção pelo HIV) ou pelo uso de medicação imunomoduladora, que irá determinar se a infecção será interrompida ou prosseguirá, gerando doença. Se controlada, o granuloma pode calcificar, dificultando sua reativação posterior. No entanto, mesmo controlada, se houver qualquer comprometimento futuro do sistema imune, aquele foco latente pode reativar e causar doença (16).

1.3. Diagnóstico

1.3.1. Sinais e Sintomas

As características clínicas clássicas de TB pulmonar são tosse crônica (por mais de 2 semanas, seca ou produtiva), produção de expectoração (purulenta ou mucoide, com ou sem sangue), perda de apetite, perda de peso, anorexia, febre vespertina até 38,5° C, sudorese noturna, e hemoptise (1;9). Na ausculta pulmonar pode haver diminuição do murmúrio vesicular, sopro anforico ou pode ser mesmo normal (1).

Em pessoas que vivem com HIV/AIDS a apresentação clínica da TB é influenciada pelo grau de imunossupressão, e todos os sintomáticos respiratórios (SR) merecem investigação independente do tempo, utilizando baciloscopia de escarro, cultura com identificação de espécie e teste de sensibilidade antimicrobiano. Nos

assintomáticos deve-se investigar infecção latente anualmente por meio da prova tuberculínica (1).

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 (9).

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 (2).

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 (17).

1.3.2. Busca de Casos de Tuberculose Pulmonar

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 (9).

A procura de casos de TB deve ser prioritariamente efetuada nos SR, que deverão ser submetidos à coleta de escarro no momento da consulta, e deverá ser solicitada outra amostra a ser colhida no dia seguinte (8).

Cerca de 30% dos pacientes com TB pulmonar não apresentam expectoração espontânea nas fases iniciais da doença e somente metade dos pacientes apresenta

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 doença pulmonar obstrutiva crônica, além da TB (9).

A TB deve ser investigada em todas as consultas de indivíduos 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 (17)

Portanto a testagem para o HIV em todos os pacientes com TB é uma importante estratégia para a identificação oportuna da coinfeção, o que pode possibilitar a introdução precoce da terapia antirretroviral (TARV). Em 2016, as capitais Rio de Janeiro, Curitiba e Porto Velho registraram os maiores percentuais de testagem para HIV. Para o ano de 2016, apenas 39,7% dos casos novos com coinfeção TB-HIV fizeram uso do TARV (5).

1.3.3 Diagnóstico Microbiológico

1.3.3.1. Baciloscopia direta do escarro ou exame microscópico direto

A pesquisa do bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), pelo método de Ziehl-Nielsen é a técnica mais utilizada. É método prioritário para todos os SR, pacientes com alterações radiológicas sugestivas (independente do tempo de tosse) e nos contatos de TB pulmonar bacilífera, chegando a detectar 70-80% dos casos (1).

Deve ser realizada em duas amostras, uma na ocasião da primeira consulta ou visita domiciliar ao SR e outra na manhã seguinte, independente do resultado da primeira amostra. Apresenta baixa sensibilidade, em torno de 65%, o que pode estar

relacionado à baixa qualidade das amostras e às dificuldades no transporte e processamento (1;10).

É um método de baixo custo, muito utilizado no Brasil, não apenas para o diagnóstico, mas também para o controle do tratamento da TB. A baciloscopia juntamente com a cultura de escarro em meio líquido é considerado método padrão áureo para o diagnóstico da TB ativa (10; 2).

A realização de três escarros induzidos com solução salina hipertônica está indicado para pacientes sem expectoração espontânea, e apresenta rendimento diagnóstico semelhante ao lavado broncoalveolar e maior custo-efetividade para o diagnóstico da TB pulmonar (9).

O escarro induzido só deve ser realizado em salas com condições adequadas de biossegurança, por ser 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 (14).

Numa análise de 10 anos (2001 - 2011) em, Porto Alegre, observou-se que a realização do escarro induzido nos casos chega a 88%, sendo a positividade das mesmas de 78% no mesmo período (17)

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 que a realização

de cultura de escarro entre os casos de retratamento de TB aumentasse 49,2% de 2009 para 2012 (6).

Essa técnica é indicada a pacientes suspeitos de TB 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 (8).

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 TB nas seguintes situações: formas negativas à baciloscopia, suspeita de outra doença pulmonar que não a TB, presença de doença que acomete difusamente o parênquima pulmonar, suspeita de TB endobrônquica ou pacientes imunodeprimidos, particularmente os infectados pelo HIV (8).

1.3.3. Teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB)

O GeneXpert é um teste rápido molecular (TRM) que apresenta alta sensibilidade (90%) e especificidade (99%), além de rapidez no resultado (cerca de duas horas), favorecendo o início do tratamento (10).

O resultado detecta presença ou ausência do complexo *M.tuberculosis* e indica sensibilidade ou resistência à rifampicina, pela técnica de reação em cadeia polimerase (PCR) em tempo real. Foram realizados testes para o uso do TRM-TB no Brasil, apresentando um aumento na detecção de casos em 43% quando comparado à baciloscopia (1).

O TRM-TB está indicado no Brasil prioritariamente para o diagnóstico de TB pulmonar. Não é indicado para o acompanhamento do tratamento; para este fim devem ser realizados baciloscopias mensais de controle e, nos casos de retratamento indica-se a realização de TRM-TB, baciloscopia de escarro, cultura para microbactérias e teste de sensibilidade antimicrobiana (10).

1.3.4 Diagnóstico por Imagem

Importante método diagnóstico na investigação da TB, a radiografia de tórax deve ser solicitado para todo paciente com suspeita clínica de TB pulmonar. Indicado para casos suspeitos como auxílio ao diagnóstico, permitindo a identificação de pessoas portadoras de imagens sugestivas de TB, ou de outras patologias (1).

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 (8).

Segundo a Vigilância em Saúde (2016), para notificação de casos de TB, os resultados das radiografias de tórax devem estar registrados como (1): a) Normal: sem imagens patológicas nos campos pleuro-pulmonares; b) suspeito: com imagens sugestivas de processo tuberculoso ativo (opacidades ou infiltrados radiológicos, nódulos, cavidades, fibroses, retrações, calcificações ou aspecto miliar); c) Sequela:

com imagens sugestivas de lesões cicatriciais (fibroses, retrações ou calcificações); d) Outras doenças: com imagens sugestivas de pneumopatias não tuberculosas (infecções bacterianas, micoses, abscessos ou neoplasia (1).

Na TB 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 fibróticas, eventualmente calcificadas, associadas com distorções da arquitetura parenquimatosa, bronquiectasias de tração, desvios das estruturas mediastinais e tuberculomas (9).

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 (9).

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 (10).

A doença 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 (6).

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 à 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 ingesta 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 (18).

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 sugere a possibilidade de que a força muscular em declínio é responsável por parte da associação entre a fadiga e as limitações funcionais (19).

A maioria dos estudos de função pulmonar em pacientes com TB avalia os pacientes após o tratamento da doença e suas sequelas (20-22). Após o tratamento, os pacientes apresentam padrão ventilatório misto, raramente um distúrbio obstrutivo puro. Outro estudo concluiu que a TB causa limitação crônica do fluxo aéreo e quando reincidente a limitação se agrava (23;24).

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 resistente (MDR-TB), em relação a pacientes com apenas um tratamento com duração de 6 meses (25).

Um estudo de coorte 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 TB, sendo que os pacientes já haviam recuperado seu peso corporal normal, porém mantinham os distúrbios musculares e ventilatórios (26).

Chushkin (2017) ao avaliar a prevalência de alterações da função pulmonar e investigar fatores que afetam a função pulmonar de pacientes tratados para TB pulmonar concluiu que metade de todos os pacientes com TB evoluiu com comprometimento da função pulmonar, reforçando a necessidade de testes de função pulmonar após o término do tratamento (21)

Outro estudo, que avaliou força muscular respiratória e índices de sarcopenia em idosos, através da pressão inspiratória e expiratória máxima, índice de massa corpórea, bioimpedância, força da musculatura periférica, sugeriu que os músculos respiratórios, especialmente os músculos inspiratórios, estão significativamente relacionados à força muscular periférica e massa muscular (27).

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 (28)

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 (29).

Os dinamômetros são objetos capazes de mensurar a força aplicada em um sistema baseado em células de carga (28). 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(30). Pode ser entendida inclusive como indicador geral de força e potência musculares, podendo ser relacionada com as taxas de mortalidade (28).

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(28). 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 (28;29).

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 (31). 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 (32)

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 (33).

Em um estudo randomizado avaliou pacientes com TB pulmonar coinfetados 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 corporal (IMC), CD4, e a preensão máxima manual. A intervenção não teve influência sobre o IMC, mas sim sobre a avaliação da força máxima voluntária de preensão manual (34).

Em um estudo transversal com pacientes com diagnóstico recente de TB pulmonar demonstrou que a força máxima voluntária de preensão manual está gravemente 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 começam a mobilizar massa magra para acompanhar o metabolismo corporal. Quando associado ao HIV esses déficits estiveram associados a desfechos piores (34)

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 (35).

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(35;36).

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 (37).

A relação entre a leptina e a TB pulmonar não é completamente compreendida. Vários resultados conflitantes têm sido relatados para os níveis de leptina em pacientes com TB: aumentados (38;39), diminuídos (40;41) ou inalterados (42).

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. Há poucos estudos relacionando o nível de leptina antes e após a terapia antituberculose, e seus resultados preliminares são contraditórios (40;43).

Em um estudo com 25 pacientes com TB e 18 controles, a concentração de leptina foi mais baixa no início do tratamento ($1,66 \pm 1,68$ ng/mL) comparado com seis meses após o tratamento ($3,16 \pm 3,81$ ng/mL) nos pacientes com TB. Além disso, pacientes com lesões pulmonares mais extensas tinham menores concentrações de leptina e fator de necrose tumoral alfa (TNF – α). 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(40).

1.7 Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF – α) e TB

O TNF – α 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 (42).

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 – α e o IMC, sugerindo a correlação entre níveis altos de TNF – α e o acúmulo de tecido adiposo (44).

O TNF – α 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 (36;44).

Algumas citocinas promovem a inflamação e são chamadas citocinas pró-inflamatórias (por exemplo: TNF – α), interleucinas (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 – α está envolvido na fase aguda de eventos fisiopatológicos ligados à febre e à necrose tecidual (40).

O tratamento com antagonistas do TNF tem sido um problema em particular, devido ao aumento da ocorrência de TB extrapulmonar e/ou disseminada(45). Níveis elevados de TNF estiveram relacionados ao agravamento dos sintomas clínicos dos pacientes infectados pelo Mtb 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 (46).

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 (46).

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 (47).

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 (48).

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 de IL-6 que mulheres com IMC inferior. Assim, níveis séricos elevados desta citocina podem prever 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 (44).

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 (49).

A IL-6 está associada com a patogênese de muitas doenças inflamatórias crônicas, incluindo TB. Em modelos experimentais com ratos infectados pelo Mtb, os animais com reduzidas concentrações de IL-6 apresentaram alterações na resposta imune com aumento da suscetibilidade à infecção por Mtb. No entanto, o papel da IL-6 na regulação da resistência à infecção por TB em humanos é desconhecida (50).

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 da resposta imune inata e adquirida (47).

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. Pode-se observar que os níveis de IL-6 estavam aumentados nos pacientes, independente da resistência apresentada aos fármacos (49).

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, e por outro lado a desnutrição também é um fator de risco para o desenvolvimento da doença (51).

Estudos epidemiológicos em TB demonstraram que a síndrome consumptiva é maior em indivíduos de baixo peso e está associado ao baixo consumo de calorias, de proteínas de origem animal (52).

Além disso, a desnutrição também tem sido associada com a fraqueza dos músculos respiratórios em diversas situações clínicas tais como DPOC (53;54), fibrose cística (55-58) e doença renal crônica (59), 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 diminuída, e está amplamente associada a doenças com metabolismo acelerado (60).

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 (60).

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 (61). Além disso, a leptina também é reconhecida como um receptor e efector de estímulos imunológicos, pertencendo à mesma classe de citocinas da IL-6 (62).

Em pacientes com TB pulmonar, já foi evidenciada também a correlação entre níveis aumentados de leptina e concentrações elevadas de TNF-alfa (38)

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 (63). 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 (42;62).

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 (59).

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. Pacientes com TB pulmonar apresentam uma grave diminuição da força máxima de preensão palmar no início do tratamento.

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 se faz 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 TB pulmonar internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, comparando com controles.

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. Referências Da Revisão De Literatura

- (1) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. Brasília. 2016.
- (2) 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
- (3) Kumar AF. Robbins & Cotran Patologia - Bases Patológicas das Doenças. 8, 1-728. 2010. Elsevier.
- (4) World Health Organization. Global Tuberculosis Control. Report 2016. Disponível em: www.who.int. Acesso em outubro de 2017.
- (5) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. 48(8); 2017. Disponível em: www.saude.gov.br. Acesso em outubro de 2017.
- (6) Comissão de Tuberculose da SBPT. III Diretriz de tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. J Bras Pneumol 2009; 35, 1018-1048.
- (7) Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn CF. Tuberculosis. N Engl J Med 2013; 368(8):745-55
- (8) World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. 1-171. 2014.
- (9) 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.
- (10) Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. 44, 1-13. 2014.

- (11) 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.
- (12) World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2013. Countdown to 2015. Supl. 2015.
- (13) Estado do Rio Grande do Sul. Secretaria Estadual da Saúde. Tuberculose no Rio Grande do Sul: Relatório Técnico 2014 – 2015. Porto Alegre, RS. 2016.
- (14) Estado do Rio Grande do Sul. Secretaria Estadual da Saúde. Centro Estadual de Vigilância em Saúde. Dados Preliminares. 2016.
- (15) T. Paiva, D.D. Patologia. 2006;35 (2) 35-39.
- (16) Campos HS. Etiopatologia da tuberculose e formas clínicas. Pulmão RJ 2006;15(1):29-35
- (17) Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre, Coordenadoria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico 2014. Equipe de Vigilância das Doenças Transmissíveis. 2014; 54, 1-3.
- (18) 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 ;18(7-8):616-20.
- (19) Manty M, de Leon CF, Rantanen T, Era P, Pedersen AN, Ekman A, et al. Mobility-related fatigue, walking speed, and muscle strength in older people. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2012;67(5):523-9.
- (20) 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):1591-8.
- (21) Chushkin MI, Ots ON. Comprometimento da função pulmonar após tratamento para tuberculose: o resultado final da doença? J Bras Pneumol. 2017;43(1):38-43

- (22) Muñoz-Torrico M, Rendon A, Centis R, D'Ambrosio L, Fuentes Z, Torres-Duque C, et al. Existe razão para reabilitação pulmonar após o tratamento quimioterápico bem-sucedido para tuberculose? *J Bras Pneumol*. 2016;42(5):374-385
- (23) Fraia VF. Caracterização da capacidade pulmonar no detentos de duas penitenciárias da cidade de Guarulhos, SP. Dissertação de Mestrado. USP. 2009.
- (24) Ramos LMM. Perfil funcional de pacientes portadores de seqüela de tuberculose de um hospital universitário. *J.Bras.Pneumol*. 32, 43-47. 2006.
- (25) 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.
- (26) 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.
- (27) Hyun iee Shin, et al..Relation Between Respiratory Muscle Strength and Skeletal Muscle Mass and Hand Grip Strength in the Healthy Elderly .*Ann Rehabil Med* 2017;41(4):686-692
- (28) 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.
- (29) Schlussek MM, Anjos LA, Kac G. A dinamometria e seu uso na avaliação nutricional. *Rev Nutr* 21, 223-235. 2008.
- (30) Bohannon RW. Measuring knee extensor muscle strength. *Am J Phys Med Rehabil* 2001 Jan;80(1):13-8.
- (31) 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

- (32) 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.
- (33) 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.
- (34) 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.
- (35) Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998 Mar 7;351(9104):737-42.
- (36) Guyton AC, Hall JE, Junior AM, Neto JC, et al. *Tratado de fisiologia médica*. 11, 871-873. 2006.
- (37) Buyukoglan H. Leptin levels in various manifestations of pulmonary tuberculosis. *Mediators of Inflammation* 2007[64859], 1-6. 2014
- (38) 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.
- (39) 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.
- (40) Buyukoglan H. Leptin levels in various manifestations of pulmonary tuberculosis. *Mediators of Inflammation* 2007[64859], 1-6. 2014.
- (41) 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.

- (42) 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.
- (43) 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
- (44) Volp ACP et al Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em predizer a síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52 (3):537-49.
- (45) Cecil, Russell L.Goldman L AD. Tratado de Medicina Interna. 2, 2032-2035. 2005.
- (46) 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;168(3):1328-37.
- (47) 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; 68(6):3322-6.
- (48) Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000;117(4):1162-72.
- (49) Correia JW, Freitas MV, Queiroz JA, PereiraPerrin M, Cavadas B. Interleukin-6 blood levels in sensitive and multiresistant tuberculosis. *Infection* 2009;37(2):138-41.
- (50) 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;205(11):1697-704.
- (51) Nogueira CR. Aspectos antropométricos, bioquímicos e sintomatológicos em mulheres com tuberculose pulmonar. *Rev Cienc Med* 2006; 15, 281-288.
- (52) 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;123(6):1988-95.

- (53) 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.
- (54) 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;104(12):1896-902.
- (55) 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;158(4):1271-6.
- (56) Lands LC, Heigenhauser GJ, Jones NL. Respiratory and peripheral muscle function in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(4):865-9.
- (57) Mier A, Redington A, Brophy C, Hodson M, Green M. Respiratory muscle function in cystic fibrosis. *Thorax* 1990;45(10):750-2.
- (58) 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;150(1):167-73.
- (59) 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.
- (60) Schwenk A, Macallan DC. Tuberculosis, malnutrition and wasting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000;3(4):285-91.
- (61) Considine RV. Weight regulation, leptin and growth hormone. *Horm Res* 1997;48 Suppl 5:116-21.
- (62) Faggioni R, Fantuzzi G, Fuller J, Dinarello CA, Feingold KR, Grunfeld C. IL-1 beta mediates leptin induction during inflammation. *Am J Physiol* 1998;274(2):R204-R208

(63) 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):4771-6.

5. Artigo em inglês

Title: Relation between leptin and inflammatory markers with respiratory and peripheral muscle strength in patients with active tuberculosis.

Authors: Erika Cavalheiro Skupien¹, Tássia Kirchmann Lazzari¹, Sandra Eugênia Coutinho¹, Denise Rossato Silva^{1,2}.

Affiliations:

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

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

Corresponding author:

Denise Rossato Silva.

2350 Ramiro Barcelos Street, 2^o floor, Room 2050

Porto Alegre, RS – Postal code: 90.035-003

Phone: +55 51 33598241 Fax: +55 51 33598000

Email: denise.rossato@terra.com.br

ABSTRACT

Introduction: 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 controls and relate these findings with leptin, IL-6 and TNF- α serum levels. **Methods:** Case-control study. Hospitalized patients diagnosed with pulmonary TB and controls matched (1:1) by age and sex were included. Maximal voluntary handgrip strength, maximal inspiratory pressure (MIP) and maximum expiratory pressure (MEP) were measured. Anthropometric measurements were also taken. Venous blood was collected from the cubital region for leptin, IL-6 and TNF- α dosage.

Results: We included 35 cases and 35 controls. The median leptin and TNF- α levels were lower in TB patients than in controls ($p < 0.0001$ for both). BMI, HS, MIP, and MEP were all significantly lower in cases than in controls ($p < 0.0001$). Malnutrition by MUAC, MAMC, and TSF were more frequent in cases than in controls. Lower leptin and TNF- α levels are associated with reduced MIP, MEP and HS, and with malnutrition ($\text{BMI} \leq 18.5 \text{ kg/m}^2$). 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 . **Conclusions:** We identified a reduction of peripheral and respiratory muscle strength in patients with active TB, and demonstrated lower levels of leptin and TNF- α in TB patients as compared with controls. Lower levels of leptin and TNF- α were associated with malnutrition and with reduced MIP, MEP, and HS. We also showed an association between serum levels of leptin, TNF- α and IL-6, and some clinical features.

Keywords: tuberculosis; leptin; cytokines; body mass index; maximal respiratory pressures; handgrip strength

INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) is a major public health problem worldwide, especially in low- and middle-income countries. It is estimated that one-third of the world's population is infected with *Mycobacterium tuberculosis*, and 8 million develop the active form of the disease each year, resulting in 2 million deaths per year (1). Brazil is in 16th place among the 22 countries responsible for 80% of TB cases globally, with an incidence of 32.4 cases / 100,000 inhabitants in 2016 (2).

Most pulmonary function studies in TB evaluate patients after treatment of the disease (3;4), generally showing a mixed ventilatory pattern, rarely a pure obstructive disorder (5). Respiratory muscle strength, as measured by maximal respiratory pressures, is shown to be decreased in patients with multiple treatments for TB, especially multidrug resistant TB (MDR-TB), in comparison with patients with only one treatment for 6 months (6). Among the studies evaluating pulmonary function in active TB, there is a prospective study (7) that evaluated lung function at the time of diagnosis of TB and at 2 and 6 months after treatment. In this study, it was observed that pulmonary function remained significantly altered in 24.6% of the patients, even after microbiological cure; however, the maximum respiratory pressures were not evaluated. Peripheral muscle strength also appears to be affected in TB. It was demonstrated in patients with pulmonary TB who were initiating treatment that the handgrip strength was severely decreased in comparison with controls (8).

Muscle weakness is part of the consumptive syndrome, which is long recognized as a characteristic of TB. However, its pathogenesis is largely unknown. The proinflammatory cytokines are the initial candidates as agents that cause the metabolic alterations that eventually result in the consumptive TB syndrome. However, evidence of such link is incomplete (9). Looking for other mediators, leptin emerged as a new

candidate. Several conflicting results have been reported for leptin levels in patients with TB: increased (10;11), decreased (12;13) or unchanged (14). In addition, in patients with pulmonary TB, a correlation between increased levels of leptin and elevated concentrations of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) has been shown (10). On the other hand, one study demonstrated that IL-6 levels were more related to anorexia and consumptive TB syndrome than plasma concentrations of leptin (15).

The aim of this study was to evaluate respiratory and peripheral muscle strength and serum levels of leptin, IL-6 and TNF- α in patients hospitalized with pulmonary TB and in a control group.

METHODS

STUDY DESIGN AND LOCATION

We conducted a prospective case-control study in a general, tertiary care, university-affiliated hospital (Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA). TB patients and controls were matched for sex and age in a 1:1 matching ratio. Patients were recruited at HCPA inpatient's units. The control group consisted of volunteers recruited in the same hospital. The study was approved by the Ethics Committee at HCPA (number 11-0580), and all subjects gave written informed consent to participate.

PATIENTS AND DATA COLLECTION

Patients with a confirmed diagnosis of TB, older than 18 years, who agreed to participate, were included in the study. We excluded patients with extrapulmonary TB, and those who had been on pulmonary TB treatment for more than 3 days, and patients and controls who were not able to perform the study procedures, diabetics, pregnant women and those with a history of previous TB.

After signing informed written consent enrolled subjects were interviewed using a standardized questionnaire. The following data were recorded: demographic data (sex, age, race, years of schooling), presence of cough, fever, night sweating, hemoptysis, sputum production, weight loss, dyspnea, chest pain, smoking status, alcohol consumption, drug use, presence of comorbidities. A current smoker was defined as reporting smoking at least 100 cigarettes in their lifetime, and at the time of the survey was smoking at least one day a week. A former smoker was defined as reporting smoking at least 100 cigarettes in their lifetime but who, at the time of the survey, did not smoke at all. Never smoked reported having smoked < 100 cigarettes in their lifetime. Alcohol

abuse was defined as daily consumption of at least 30 grams (equivalent to a pint and a half of 4% beer) for men and 24 grams (equivalent to a 175 ml glass of wine) for women. We also recorded the results of the main diagnostic tests performed, as well as the outcome of hospitalization (discharge or death). An independent physician analyzed the chest X-rays and classified them as typical or compatible with active TB, according to previously described guidelines (16). The diagnosis of pulmonary TB was based on consensus criteria (17).

PERIPHERAL MUSCLE STRENGTH

Handgrip strength (HS) was determined to the nearest 0.1 kg using a manual dynamometer (Smedley, Baseline Evaluation Instruments, NY, USA). This is a simple and objective test that estimates the function of skeletal muscle (18). For the evaluation, the position adopted was that recommended by the American Society of Hand Therapists (ASHT) (19). Two measurements were taken from each hand, with the mean of the two best (maximum) values (one in each hand) reported. Between each evaluation a rest period of at least 30 seconds was performed. HS was measured in kilograms and compared with the reference values (20).

RESPIRATORY MUSCLE STRENGTH

Maximal inspiration pressure (MIP) and maximal expiration pressure (MEP) were measured according to ATS/ERS standard technique (21), using an analog manovacuometer (*Globalmed*, Porto Alegre-RS, Brazil). The highest value from at least three maneuvers was used, and it was compared with the reference values (22;23).

NUTRITIONAL ASSESSMENT

Nutritional assessment was performed by body mass index (BMI), triceps skin-fold thickness, mid-arm circumference, mid-arm muscle circumference, bioelectrical impedance analysis (BIA), and food frequency questionnaire (FFQ).

Body Mass Index (BMI): BMI (in kg/m^2) was calculated and the patients were classified into categories based on the BMI cutoffs for weight categories as recommended by the WHO (24). Malnutrition was defined as a BMI $<18.5 \text{ kg}/\text{m}^2$ (24).

Triceps skin-fold (TSF): The triceps skin-fold thickness was measured with a skin caliper on the posterior upper arm midway between the acromion and olecranon processes (25). The obtained values were compared with the reference values (26).

Mid-upper arm circumference (MUAC): The midupper arm circumference was measured using a non-stretch plastic tape midway between the acromion and olecranon of the non-dominant arm (27). The obtained values were compared with the reference values (28).

Mid-arm muscle circumference (MAMC): MAMC was calculated by using MUAC and TSF measurement $[\text{MUAC (cm)} - 3.142 \times \text{TSF (cm)}]$. The obtained values were compared with the reference values (29).

Bioelectrical impedance analysis (BIA): BIA, is a simple, non-invasive technique, that has been recommended for clinical investigation of body composition analysis. A Single-frequency BIA was performed at 50 kHz and 800 mA with standard tetrapolar lead placement to measure fat and lean tissue mass. All BIA measurements were performed by one trained observer using the same equipment and recommended standard conditions (30). Fat mass and fat-free mass (FFM) were estimated from the values of resistance and reactance obtained through BIA, using sex-specific equations validated

by Kotler et al. (31) in a sample of white, black, and Hispanic patients that included HIV-infected individuals.

Food frequency questionnaire (FFQ): To assess daily food intake we used a food frequency questionnaire that is reproducible and validated (32). The study's nutritionists reviewed the diet records and resolved any questions with the participant. We calculated the mean daily intake of macro and micronutrients using NutWin - Nutrition Support Program software, version 1.5 (Health's Informatics Department, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil).

LABORATORY TESTS

Blood sample was collected between 8 and 9 AM after an overnight fast. After collection, the blood was centrifuged and frozen at -80°C . Leptin, IL-6 and TNF- α levels were measured by Elisa, according to the manufacturer's instructions (leptin: Linco Research, St. Charles, MO; IL-6 and TNF- α : Usin Life Science, Wuhan, China).

STATISTICAL ANALYSIS

Data analysis was performed using IBM SPSS Statistics for Windows, version 22.0 (Armonk, NY, IBM Corp). Data were presented as number of cases, mean \pm standard deviation (SD), or median with interquartile range (IQR). Categorical comparisons were carried out by chi-square test using Yates's correction if indicated or by Fisher's exact test. Continuous variables were compared using the *t*-test or Wilcoxon test. Pearson's (or Spearman's when indicated) correlations was performed to evaluate for potential relationships. A two-sided *p* value < 0.05 was considered significant for all analyses. The sample size calculation was based on a previous study (8;32), that showed a handgrip strength of 7 kg, with a standard deviation of 1 kg, in patients with

TB. Considering a standardized effect size of 0.70, a confidence level of 95% and a power of 80%, we estimated a sample of 34 individuals per group.

RESULTS

During the study period, 35 TB patients and 35 controls met the inclusion criteria and were included in the analysis. Among TB cases, the most frequent symptoms were: weight loss (94.3%, n=33), cough (88.6%, n=31), night sweats (65.7%, n=23), fever (62.9%, n=22), dyspnea (60.0%, n=21), sputum production (48.6%; n=17), and chest pain (45.7%, n=16). The median time of symptoms before diagnosis was 30 days (IQR: 20.0;60.0 days). Fourteen patients (40.0%) were HIV positive, 28 (80.0%) were smear positive, and 28 (80.0%) had a positive culture. Twenty-six patients (74.3%) had a typical chest X-ray, and 9 (25.7%) had a compatible chest X-ray.

Table 1 shows the comparison between cases and controls. The median leptin and TNF- α levels were lower in TB patients than in controls [0.5 (0.2;1.3) vs 6.6 (3.2;8.9), $p < 0.0001$ and -5.0 (-5.2;-4.0) vs 0.1 (-0.2;0.9), $p < 0.0001$, respectively]. There was no statistically significant difference in IL-6 levels between cases and controls. BMI, HS, MIP, and MEP were all significantly lower in cases than in controls ($p < 0.0001$). Also, malnutrition by MUAC, MAMC, and TSF were more frequent in cases than in controls. Regarding diet components, only selenium intake was lower in cases as compared with controls (0.056 ± 0.22 vs 0.099 ± 0.32 , $p = 0.032$). The other components of the diet were not statistically different between groups.

Leptin and TNF- α levels were lower among those individuals (cases and controls) with reduced MIP, MEP and HS as compared with individuals (cases and controls) with normal MIP, MEP and HS (Table 2). There was no statistically significant difference in IL-6 levels between individuals with and without reduced MIP, MEP, and HS. Also, we found no statistically differences between individuals with and without reduced MIP, MEP, and HS when we analyzed cases and controls separately. Leptin and TNF- α levels were also lower among malnourished ($BMI \leq 18.5 \text{ kg/m}^2$) individuals (cases and controls)

(Table 2). Women had higher levels of leptin than men, both in cases (1.34 [0.64;7.36] versus 0.24 [0.17;0.55], $p < 0.0001$) and in controls (8.30 [6.85;19.97] versus 4.54 [2.47;6.79], $p < 0.0001$).

There were 14 malnourished ($BMI \leq 18.5 \text{ kg/m}^2$) patients, all of them in TB group. MIP, MEP, and HS were statistically lower in malnourished TB patients (53.2 ± 9.3 , 57.9 ± 9.8 , and 23.2 ± 9.6 , respectively) as compared with non-malnourished TB patients (63.3 ± 16.1 , 69.1 ± 17.9 , and 32.9 ± 12.3 , respectively) ($p = 0.041$, 0.041 , and 0.018 , respectively).

Among TB cases, those with fever had higher levels of IL-6 than those without fever (66.9 [26.9;113.4] versus 21.5 [5.6;28.2], $p = 0.001$). Also, a positive culture for *Mycobacterium tuberculosis* was associated with higher levels of IL-6 (48.6 [18.8;93.1] versus 6.9 [3.5;6.9], $p = 0.033$). There were 7 deaths among cases. There was no significant statistic difference between survivors and non-survivors regarding BMI, MIP, MEP, HS, and leptin, IL-6 and TNF-alpha levels.

Table 3 shows the correlations between some variables and leptin, TNF-alpha and IL-6 levels. We found a positive correlation between BMI and serum leptin levels, both in cases ($r = 0.359$, $p = 0.034$) and controls ($r = 0.345$, $p = 0.043$). MIP and MEP were also correlated with leptin levels, in cases ($r = -0.433$; $p = 0.009$ and $r = -0.416$; $p = 0.013$, respectively) and controls ($r = -0.486$; $p = 0.003$ and $r = -0.491$; $p = 0.003$, respectively). In cases, an inverse correlation was found between age and serum TNF-alpha levels ($r = -0.412$; $p = 0.014$). In addition, in the control group we found inverse correlations between HS and leptin ($r = -0.464$; $p = 0.005$), HS and IL-6 ($r = -0.484$; $p = 0.004$), and MIP and IL-6 ($r = -0.471$; $p = 0.005$).

Table 1. Comparison between cases and controls.

Variables	Cases n=35	Controls n=35	p value
Male sex, n (%)	24 (68.6)	24 (68.6)	-
Age (years), mean \pm SD	37.5 \pm 16.7	38.6 \pm 16.4	0.768
White race, n (%)	19 (54.3)	29 (82.9)	0.02
Current smoking, n (%)	22 (62.9)	16 (45.7)	0.23
Alcohol abuse, n (%)	13 (37.1)	7 (20.0)	0.186
Drug use, n (%)	15 (34.3)	7 (20.0)	0.282
BMI (kg/m ²), mean \pm SD	19.5 \pm 3.6	26.9 \pm 4.9	<0.0001
Body fat (%), BIA), mean \pm SD	23.1 \pm 10.2	24.3 \pm 8.9	0.60
Reduced body fat (BIA), n (%)	5 (14.3)	3 (8.6)	0.71
Malnutrition by MUAC, n (%)	16 (45.7)	4 (11.4)	0.001
Malnutrition by MAMC, n (%)	17 (48.6)	9 (25.7)	0.04
Malnutrition by TSF, n (%)	13 (37.1)	3 (8.6)	0.004
Maximal expiration pressure (MEP) (cmH ₂ O), mean \pm SD	64.6 \pm 16.0	116.9 \pm 24.3	<0.0001
Reduced MEP, n (%)	31 (88.6)	1 (2.9)	<0.0001
Maximal inspiration pressure (MIP) (cmH ₂ O), mean \pm SD	59.3 \pm 14.5	95.4 \pm 21.6	<0.0001
Reduced MIP, n (%)	32 (91.4)	10 (28.6)	<0.0001
Handgrip strength (kg), mean \pm SD	29.0 \pm 12.2	41.1 \pm 13.5	<0.0001
Handgrip strength reduced, n (%)	28 (80.0)	11 (31.4)	<0.0001
Leptin (ng/mL), median (P25;P75)	0.5 (0.2;1.3)	6.6 (3.2;8.9)	<0.0001
Interleucin-6 (pg/mL), median (P25;P75)	32.5 (17.6;81.4)	44.4 (24.2;70.1)	0.64
TNF-alfa (pg/mL), median (P25;P75)	-5.0 (-5.2;-4.0)	0.1 (-0.2;0.9)	<0.0001

SD: standard deviation. P25-P75: percentile 25-percentile 75. BMI: body mass index. TNF: tumor necrosis factor

Table 2. Leptin, TNF- α , and interleukin-6 levels in individuals (cases and controls) with and without reduced MEP, MIP, and HS, and malnutrition.

Variables	Leptin (ng/mL) median (P25;P75)	p value	TNF- α (pg/mL) median (P25;P75)	p value	Interleucin-6 (pg/mL) median (P25;P75)	p value
Reduced MEP, n (%)						
Yes	0.42 (0.21;1.14)	< 0.0001	-4.95 (-5.29;-4.02)	< 0.0001	48.6 (17.7;106.2)	0.463
No	6.58 (2.78;8.47)		-0.007 (-0.25;0.63)		40.2 (23.5;62.2)	
Reduced MIP, n (%)						
Yes	0.69 (0.24;4.74)	< 0.0001	-4.46 (-5.22;-0.20)	< 0.0001	46.3 (16.7;84.7)	0.694
No	6.65 (2.64;8.79)		-0.06 (-0.25;0.79)		43.2 (24.4;71.6)	
Reduced HS, n (%)						
Yes	1.12 (0.24;6.64)	0.020	-4.41 (-5.19;-0.25)	0.001	50.6 (24.3;92.9)	0.217
No	5.09 (1.18;7.42)		-0.06 (-0.45;1.99)		31.6 (21.2;64.4)	
Malnourished, n (%)						
Yes	0.29 (0.17;0.66)	< 0.0001	-4.95 (-5.12;-4.09)	0.006	25.0 (12.1;78.3)	0.227
No	4.70 (0.83;7.46)		-0.20 (-4.66;0.41)		45.2 (23.9;71.8)	

TNF: tumor necrosis factor. MEP: maximal expiration pressure. MIP: maximal inspiration pressure. HS: handgrip strength. P25-P75: percentile 25-percentile 75.

Table 3. Bivariate correlations with leptin, TNF-alfa and interleukin-6 in TB patients and controls.

Variables	Cases						Controls					
	Leptin		TNF-alfa		Interleucin-6		Leptin		TNF-alfa		Interleucin-6	
	R	p Value	R	p Value	r	p Value	r	p Value	r	p Value	r	p Value
Age	-0.062	0.724	-0.412	0.014	-0.135	0.438	0.019	0.915	-0.051	0.770	0.234	0.183
BMI	0.359	0.034	0.070	0.689	0.185	0.288	0.345	0.043	0.065	0.713	0.085	0.631
MIP	-0.433	0.009	0.081	0.643	0.083	0.637	-0.486	0.003	-0.018	0.919	-0.471	0.005
MEP	-0.416	0.013	0.014	0.936	0.004	0.981	-0.491	0.003	-0.037	0.831	0.009	0.959
HS	-0.214	0.218	0.137	0.432	-0.090	0.609	-0.464	0.005	0.026	0.881	-0.484	0.004

TNF: tumor necrosis factor. BMI: body mass index. MEP: maximal expiration pressure. MIP: maximal inspiration pressure. HS: handgrip strength.

DISCUSSION

In this case-control study, we identified a reduction in respiratory and peripheral muscle strength in patients with TB in comparison with controls. MEP and MIP were reduced in 88.6% and 91.4% of patients, respectively, and handgrip strength was reduced in most patients (80.0%). In addition, leptin and TNF-alpha levels were significantly reduced in TB patients as compared with controls.

Pulmonary TB can result in anatomical and functional modifications and changes in lung function tests after treatment, which occur frequently and vary in severity (4). Even patients with active TB already present alterations in lung function at the time of diagnosis (7). Our study demonstrated a reduction in respiratory muscle strength measured by MEP and MIP in the majority of patients, in comparison with controls. Reduced muscle strength may contribute to the sensation of fatigue and to the functional limitation of patients (33). Although a previous study (6) has demonstrated that maximal respiratory pressures are decreased in patients with multiple treatments for TB, we did not find any study that has evidenced these changes in patients with active TB.

Likewise, peripheral muscle strength also appears to be compromised in TB. In the present study, we found a reduction in HS in the majority of patients. In a previous study (8), which assessed patients with pulmonary TB at the start of treatment, a 6.8 kg deficit in HS was found in both men and women. Other studies (34;35) have already demonstrated the association between HS reduction and increased morbidity, mortality and long hospital stay in patients with other diseases. We did not find such associations; however, this study was not designed to assess mortality.

Malnutrition is common among patients with TB (36-39) and is associated with disease severity and unfavorable outcomes (40-44). In our sample, approximately 40% of the patients had criteria for malnutrition, according to BMI, TSF, MUAC and MAMC.

In addition, it is known that muscle weakness is part of the consumptive syndrome of TB. In our study, MIP, MEP, and HS were statistically lower in malnourished TB patients. Some authors (8;45) have demonstrated that there may be weight gain and manual grip strength in patients with TB undergoing micronutrient supplementation, and even a reduction in mortality in HIV-infected patients (41). This highlights the relevance of evaluation and nutritional support in these patients.

Leptin, a hormone produced by adipocytes, may be involved in the interaction between nutritional status and the immune response in TB. Leptin concentrations may be low due to decreased body fat in TB or high as a result of the host's inflammatory response. High concentrations of leptin in TB patients may suppress appetite and food intake, which may be one of the contributing factors to weight loss and consumptive TB syndrome. Low levels of leptin may decrease immunity and worsen disease outcome (11-14). In our study, we found a positive correlation between BMI and serum levels of leptin, and women had statistically higher serum levels of leptin than men. Other authors have already shown the same findings in patients with pulmonary TB (13;46) and pleural TB (47). Still, we found lower levels of leptin in TB patients compared with controls, and this is probably a reflection of the degree of malnutrition (approximately 40%). Also, leptin levels were correlated with MIP and MEP in cases and controls.

The production of inflammatory mediators is probably related to the severe weight loss (consumption) that occurs frequently in TB (48). Pro-inflammatory cytokines, such as TNF- α and IL-6, are identified as the main agents causing metabolic changes in TB (9). We demonstrated higher serum levels of IL-6 in patients who reported fever compared to those without fever, which corroborates the classic knowledge that IL-6 is a pyrogenic cytokine (49-51). The presence of culture positive for *Mycobacterium tuberculosis* was also associated with higher serum levels of IL-6. A previous study (52) had already shown that patients with TB and positive sputum smear microscopy had

higher IL-6 values in bronchoalveolar lavage compared to patients with TB and negative sputum smear microscopy. A possible explanation for this finding is that these patients have greater pro-inflammatory and immunomodulatory responses.

In the present study, TNF- α levels were lower in TB patients as compared with controls. In addition, we demonstrated an inverse and statistically significant correlation between serum TNF- α levels and patient age. In contrast, evidences suggest that there is an increase in TNF- α production with aging (53-55). Nevertheless, there are studies (56;57), although not in TB patients, which showed an inverse correlation between TNF- α levels and patient age. It is possible that these reduced levels are associated with a more serious disease, as was suggested in the case of schizophrenia (57), or that the production of TNF- α is modulated by repeated infections, a hypothesis suggested in the case of malaria (56). However, further studies are required with a larger number of patients to confirm and propose interpretations for this finding.

The interaction between nutritional deficiencies and infection is well known. In studies evaluating the relationship between diet and TB, nutrients examined vary, but include proteins, vitamins A, C, D and E, zinc, selenium, iron, copper, cholesterol and polyunsaturated fatty acids (58;59). Micronutrient deficiency is considered the most frequent cause of morbidity and secondary immunodeficiency associated with infection, including TB (59). In our study, TB patients had a lower intake of selenium than controls. The essential trace element selenium plays an important role in maintaining the immune process and thus may play a critical role in the removal of mycobacteria. Selenium has been described as a significant risk factor in the development of disease by mycobacteria in HIV-positive patients (60).

This study has some methodological limitations. In the first place, the study included only hospitalized patients, probably more severe cases of TB. In addition, we recruited patients from a single hospital, and the results may thus not apply to other

settings. However, in spite of these limitations, the study showed the differences in the respiratory and peripheral muscle strength between patients hospitalized with pulmonary TB and controls, and also demonstrated the associations of MEP, MEP and HS with inflammatory mediators.

In conclusion, in this study we identified a reduction of respiratory and peripheral muscle strength and lower levels of leptin and TNF- α in TB patients. In addition, we demonstrated an association between serum levels of leptin, TNF- α and IL-6, and some clinical features. Leptin and TNF- α were significantly associated with BMI, MEP, MIP, and HS. Future studies, with a larger sample size and in different settings, are needed to confirm these findings.

REFERENCES

- (1) World Health Organization. Global Tuberculosis Control Report 2014. Available at: www.who.int.
- (2) Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico 2017. Available at: www.saude.gov.br.
- (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. São Paulo: Faculdade de Saúde Publica 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) Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease

- Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 1):1376-1395.
- (17) 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.
- (18) Schlussek MM, Anjos LA, Kac G. A dinamometria e seu uso na avaliação nutricional. *Rev Nutr* 2008;21:223-235.
- (19) Dias J.A. OAC, Kulkamp W., Borges N.G. Força da preensão palmar:métodos de avaliação e fatores que influenciam a medida. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2010;3:209-216.
- (20) 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.
- (21) ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(4):518-624.
- (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) 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.
- (24) World Health Organization. BMI classification – Global Database on Body Mass Index. 2015. Available at: www.who.int.

- (25) Heymsfield S.B., Baumgartner R.N., Sheau-Fang R. Avaliação nutricional da desnutrição por métodos antropométricos. In: Shils ME OJSMRAC, editor. Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença. 9 ed. São Paulo: Manoele; 2003.
- (26) de OM, Habicht JP. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *Am J Clin Nutr* 1996; 64(4):650-658.
- (27) National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Anthropometric procedures manual. 2007. Available at: http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_07_08/manual_an.pdf.
- (28) Tang AM, Dong K, Deitcher M, Chung M, Maalouf-Manasseh Z, Tumilowicz A, et al. Food and Nutrition Technical Assistance III Project (FANTA) Washington, DC: United States Agency for International Development (USAID). Use of cutoffs for Mid-Upper Arm Circumference (MUAC) as an Indicator or Predictor of Nutritional and Health-Related Outcomes in Adolescents and Adults: A Systematic Review. Available at: <https://www.fantaproject.org/>.
- (29) Weber J KJ. Assessing nutrition. In: Nieginski E, editor. *Health Assessment in Nursing*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
- (30) Kyle UG, Genton L, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20--94 years. *Nutrition* 2001; 17(3):248-253.
- (31) Kotler DP, Burastero S, Wang J, Pierson RN, Jr. Prediction of body cell mass, fat-free mass, and total body water with bioelectrical impedance analysis: effects of race, sex, and disease. *Am J Clin Nutr* 1996; 64(3 Suppl):489S-497S.

- (32) Molina MC, Bensenor IM, Cardoso LO, Velasquez-Melendez G, Drehmer M, Pereira TS et al. [Reproducibility and relative validity of the Food Frequency Questionnaire used in the ELSA-Brasil]. *Cad Saude Publica* 2013; 29(2):379-389.
- (33) Manty M, de Leon CF, Rantanen T, Era P, Pedersen AN, Ekman 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.
- (34) 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.
- (35) 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.
- (36) 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.
- (37) 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.
- (38) Macallan DC. Malnutrition in tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34(2):153-157.
- (39) Onwubalili JK. Malnutrition among tuberculosis patients in Harrow, England. *Eur J Clin Nutr* 1988; 42(4):363-366.
- (40) 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.
- (41) 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.
- (42) 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.
- (43) 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.
- (44) 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.
- (45) 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.
- (46) 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.
- (47) 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.
- (48) Matthys P, Billiau A. Cytokines and cachexia. *Nutrition* 1997; 13(9):763-770.

- (49) 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.
- (50) Netea MG, Kullberg BJ, van der Meer JW. Circulating cytokines as mediators of fever. *Clin Infect Dis* 2000; 31 Suppl 5:S178-S184.
- (51) 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.
- (52) 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.
- (53) 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.
- (54) 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.
- (55) 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.
- (56) 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.

- (57) Santos RR. Estudo da Associação entre Desempenho Cognitivo, Qualidade de Vida e Marcadores Inflamatórios em Pacientes com Esquizofrenia ou Transtorno Delirante. Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais . [Dissertação de Mestrado]. 2013.
- (58) Cegielski JP, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(3):286-298.
- (59) Gupta KB, Gupta R, Atreja A, Verma M, Vishvkarma S. Tuberculosis and nutrition. *Lung India* 2009; 26(1):9-16.
- (60) Shor-Posner G, Miguez MJ, Pineda LM, Rodriguez A, Ruiz P, Castillo G et al. Impact of selenium status on the pathogenesis of mycobacterial disease in HIV-1-infected drug users during the era of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29(2):169-173.

6. Conclusões

Em conclusão, nesse estudo identificamos uma redução da força muscular periférica e respiratória em pacientes com TB ativa hospitalizados, acompanhada de um baixo índice de massa corporal ($\leq 18.5 \text{ kg/m}^2$) e níveis séricos de leptina, quando comparados ao grupo controle. Este achado pode nos sugerir que esses pacientes apresentam um emagrecimento significativo no momento do diagnóstico de TB, o que pode estar relacionado com o grau de força muscular também reduzido. 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. Os níveis séricos de leptina, nesse estudo acompanharam a variação do IMC, sugerindo que este marcador inflamatório está alterado em pacientes com baixo peso. Estando diretamente relacionados a força muscular periférica e respiratória.

O IMC esteve inversamente relacionado com os níveis séricos de TNF- α .

Encontramos também níveis séricos de IL-6 elevados nos pacientes com TB ativa que apresentaram febre e cultura positiva para o *Mycobacterium tuberculosis*. Demonstrando nessa amostra uma correlação inversa entre IL-6 e IMC.

Nosso estudo demonstrou uma redução da força muscular respiratória e periférica. Não encontramos na literatura estudos que avaliem pacientes com tuberculose ativa.

7. Considerações finais

Nesse estudo de caso-controle, com coleta de dados prospectiva, identificamos uma redução da força muscular respiratória e periférica nos pacientes com TB ativa. Além disso demonstramos uma associação entre níveis baixos de leptina e TNF-alfa com a desnutrição, PIM, PEM e DM. Demonstrando uma correlação positiva entre os níveis séricos de leptina e IMC.

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 se faz 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, podem permitir uma melhor compreensão dessas interações no indivíduo com TB.

. Isso reforça a necessidade de avaliação da musculatura e suporte nutricional nesses pacientes, visto que a desnutrição é comum entre os pacientes com TB e está associada com a gravidade da doença e desfechos desfavoráveis. Bem como a fisioterapia, com treino da musculatura periférica e respiratória de forma preventiva e para amenizar os agravos.

Apesar do reduzido tamanho amostral esse estudo atinge seu objetivo de mostrar as alterações na força muscular respiratória e periférica de pacientes hospitalizados com TB pulmonar com os níveis séricos de leptina, IL-6 e TNF- α . Estudos futuros, com um tamanho amostral maior, são necessários para elucidar esses achados.

