



**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

ANA PAULA BIADOLA

**TUBERCULOSE : PARÂMETROS DE SEVERIDADE, ASPECTOS
IMUNOLÓGICOS E LABORATORIAIS**

Presidente Prudente - SP
2019

ANA PAULA BIADOLA

**TUBERCULOSE : PARÂMETROS DE SEVERIDADE, ASPECTOS
IMUNOLÓGICOS E LABORATORIAIS**

Dissertação apresentada à Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre. - Área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientadora:
Prof.^a. Dr.^a. Eliana Peresi Lordelo

Co-Orientador:
Prof. Dr. Marcus Vinícius Pimenta Rodrigues

616.995
B575m

Biadola, Ana Paula
Marcadores de fase aguda e estresse oxidativo em
pacientes com tuberculose durante tratamento
antituberculose \ Ana Paula Biadola. – Presidente Prudente,
2019.
47 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) -
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente
Prudente, SP, 2019.

Bibliografia.

Orientadora: Eliana Peresi Lordelo

1. C-reativa. 2. Albumina. 3. Óxido nítrico. 4.
Mycobacterium tuberculosis. 5. Sinais e Sintomas. 6.
Diagnóstico. I. Título.

ANA PAULA BIADOLA

**TUBERCULOSE : PARÂMETROS DE SEVERIDADE, ASPECTOS
IMUNOLÓGICOS E LABORATORIAIS**

Dissertação apresentada à Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre. - Área de Concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Presidente Prudente, 28 de fevereiro de 2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Eliana Peresi Lordelo
Universidade do Oeste Paulista - Unoeste
Presidente Prudente - SP

Prof^a. Dr^a. Daniela Vanessa Moris de Oliveira
Universidade do Oeste Paulista - Unoeste
Presidente Prudente - SP

Prof^a. Dr^a. Keila Zaniboni Siqueira Batista
Universidade Regional de Blumenau - FURB
Blumenau – SC

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus e Nossa Senhora Aparecida, por serem essenciais em minha vida, meus guias, socorro presente na hora da angústia.

Aos meus pais, e a toda minha família que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

Dedico este trabalho aos meus avós paternos "*In memoriam*" e maternos, pela existência de meus pais, pois sem eles este trabalho e muitos dos meus sonhos não se realizariam.

Ao mestrado em Ciências da saúde, e às pessoas com quem conheci e convivi ao longo desses anos.

AGRADECIMENTOS

Gratidão à Deus por ter me proporcionado as maiores alegrias com a conclusão deste trabalho.

Agradeço a minha orientadora, Dr. Eliana Peresi Lordelo, por toda dedicação, incentivo, paciência e compreensão, que tornaram possível a conclusão deste trabalho.

Meu reconhecimento e gratidão ao meu co-orientador, Dr. Marcus Vinícius Pimenta Rodrigues, por toda a sua contribuição e ensinamentos.

Agradeço a todos os professores, funcionários e colegas do Mestrado em Ciências da Saúde da Unoeste, que foram tão importantes na minha vida acadêmica e no desenvolvimento deste artigo.

A professora Daniela Moris pela paciência e confiança ao longo das supervisões das minhas atividades. É um prazer tê-la na banca examinadora.

A professora Keila Zaniboni Siqueira Batista por vir de tão longe dividir suas experiências e participar da banca examinadora.

Como não dedicar esse momento àqueles que são minha rocha, a minha fortaleza, onde encontro força todos os dias para continuar. Aos meus pais; pois com vocês, as pausas entre um parágrafo e outro melhora tudo o que tenho produzido na vida.

Agradeço a minha professora/coordenadora/amiga Dra Daiane Pereira Camacho que esteve nesta batalha comigo, que soube entender minhas ausências, mas que sempre me apoiou e incentivou.

Por fim, e não menos importante, obrigada a todos aqueles que de alguma forma estiveram e estão próximos de mim, fazendo esta vida valer cada vez mais a pena.

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – (Brasil) CAPES – Código de Financiamento 001”.

Muito Obrigada!

“O importante é não parar de questionar; a curiosidade tem sua própria razão de existir “. Albert Einstein

RESUMO

Tuberculose: parâmetros de severidade, aspectos imunológicos e laboratoriais

Citocinas inflamatórias induzidas pela fagocitose do *Mycobacterium tuberculosis* promovem uma resposta sistêmica ao induzir a síntese hepática, ao elevar níveis séricos de proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR), assim como diminuir outras, como a albumina (ALB). Além disso, a fagocitose estimula a produção de óxido nítrico (NO) pelos macrófagos, potencial agente microbicida. O estudo de biomarcadores pode ser útil para identificar bons marcadores de diagnóstico e acompanhamento do tratamento antituberculose, principalmente em casos de baciloscopia e/ou cultura negativa, contribuindo para o fechamento do diagnóstico presuntivo de tuberculose (TB), em associação com o histórico clínico-radiológico. Alguns estudos já evidenciaram o papel da PCR e ALB como marcadores, entretanto poucos avaliaram o potencial da razão PCR/ALB neste papel e os estudos associados ao NO são controversos. Além disso, a avaliação da severidade da tuberculose, através de características clínicas, de imagem e bacteriológicas, em associação com marcadores laboratoriais utilizados na rotina, podem colaborar para um melhor diagnóstico e acompanhamento dos casos suspeitos. O objetivo deste trabalho foi avaliar marcadores de fase aguda e do estresse oxidativo de pacientes com tuberculose durante o tratamento antituberculose e sua associação com parâmetros clínicos, laboratoriais e radiológicos; assim como avaliar a severidade da tuberculose através da avaliação do diagnóstico clínico, bacteriológico e de imagem e a sua associação com exames laboratoriais antes do tratamento antituberculose. Para tanto, avaliamos os níveis de PCR, ALB, razão PCR/ALB e NO de pacientes com tuberculose (n=37), em diferentes tempos do tratamento antituberculose: T1 (1 e 2 meses; n=16), T2 (3 e 4 meses; n=11) e T3 (5 e 6 meses; n=10) e de NO em controles (n=21). O risco de complicações do estresse inflamatório foi associado à diferentes níveis de PCR/ALB. Os dados clínicos, laboratoriais e radiológicos dos pacientes obtidos através da análise de prontuários. Este trabalho demonstrou que os níveis de PCR e da razão PCR/ALB se encontravam elevadas em T1 em relação à T2. A razão PCR/ALB demonstrou maior risco de complicações do estresse inflamatório em T1, com diminuição do risco em T2. Os níveis de PCR e razão PCR/ALB diminuíram de T1 para T2 em pacientes com baciloscopia positiva (1+) e com a presença de febre e outros sintomas. Os níveis de NO entre os controles e os pacientes não foi significativo. A avaliação da severidade da tuberculose demonstrou predominância de baciloscopia BAAR (+) (43,48%), febre associada a outros sintomas (56,52%) e na imagem, tuberculose infiltrativa (60,87%). A análise da severidade da tuberculose demonstrou que houve correlação positiva somente entre o resultado a excreção de micobactéria e o diagnóstico por imagem ($\rho=0,47$; $p=0,023$), não havendo correlação entre a excreção de micobactéria e a clínica e entre a clínica e o diagnóstico por imagem. Os resultados demonstraram que 9/21 pacientes apresentaram hiponatremia, 6/13 apresentavam hipomagnesemia e 1/13 hipercalemia. Quando associamos estas variáveis com os parâmetros de severidade da tuberculose, verificamos que não houve diferença em nenhuma das estratificações avaliadas. Desta forma, concluímos que a PCR e a razão PCR/ALB podem ser utilizadas como marcadores de diagnóstico e tratamento antituberculose e a associação da razão PCR/ALB com o risco de complicações do estresse inflamatório para o acompanhamento da eficácia do tratamento. Assim como, a

avaliação de diferentes características de severidade da tuberculose, apesar de refletirem o grau de comprometimento do paciente, nem sempre estão correlacionadas, também não influenciando alterações nos eletrólitos, que podem ser associadas com o estado geral do paciente, podendo contribuir para a conduta clínica.

Palavras-chave: Proteína C-reativa, Albumina, Óxido nítrico, Mycobacterium tuberculosis, Sinais e Sintomas, Diagnóstico, Eletrólito, Severidade

ABSTRACT

Tuberculosis: severity parameters, immunological and laboratory aspects

Inflammatory cytokines induced by phagocytosis of *Mycobacterium tuberculosis* promote a systemic response by inducing hepatic synthesis, by raising serum levels of acute phase proteins, such as C-reactive protein (CRP), and by decreasing others, such as albumin (ALB). In addition, phagocytosis stimulates the production of nitric oxide (NO) by macrophages, potential microbicidal agent. The study of biomarkers can be useful to identify good markers of diagnosis and follow-up of antituberculosis treatment, especially in cases of smear microscopy and/or negative culture, contributing to the closure of the presumptive diagnosis of tuberculosis (TB), in association with the clinical-radiological history. Some studies have already shown the role of PCR and ALB as markers, but few have evaluated the potential of the PCR/ALB ratio and the studies associated with NO are controversial. Besides that, the evaluation of tuberculosis severity through the evaluation of clinic, bacteriological and image exam with routine laboratory results could collaborate to improve diagnosis and monitoring suspected cases. The objective of this study was to evaluate the acute phase and oxidative stress markers of tuberculosis patients during antituberculosis treatment and its association with clinical, laboratory and radiological parameters, as if, the severity of tuberculosis through the evaluation of clinic, bacteriological and image exam and its correlation with routine laboratory results before antituberculosis treatment. We evaluated the levels of CRP, ALB, PCR/ALB ratio and NO in patients with tuberculosis (n=37) at different times of antituberculosis treatment: T1 (1 and 2 months, n = 16), T2 (4 months, n = 11) and T3 (5 and 6 months, n = 10) and NO in controls (n = 21). The risk of complications of inflammatory stress was associated with different levels of CRP/ALB. The clinical, laboratory and radiological data of the patients was obtained through the analysis of medical records. This work demonstrated that the levels of CRP and the PCR/ALB ratio were higher in T1 than in T2. The PCR/ALB ratio demonstrated a higher risk of complications of inflammatory stress in T1, with a reduction in T2. PCR and PCR/ALB ratio levels decreased from T1 to T2 in patients with positive (1+) smear microscopy and with the presence of fever and other symptoms. The levels of NO between controls and patients were not significant. The evaluation of severity demonstrated a prevalence of acid-fast-bacilli (AFB) (43,48%), fever associated with other symptoms (56,52%) and infiltrative tuberculosis on image (60,87%). Analyses of tuberculosis severity demonstrated positive correlation only between micobacteria excretion and image diagnosis ($\rho=0,47$; $p=0,023$), and no correlation between micobacteria excretion and and clinic and between clinic and image diagnosis. The results showed that 9/21 patients presented hyponatremia, 6/13 presented hypomagnesaemia and 1/13 hypercalcaemia. When we associated these variables with the tuberculosis severity parameters, we verified that there was no difference in any of the stratifications evaluated. In this way, we conclude that PCR and PCR/ALB ratio can be used as diagnostic markers and antituberculosis treatment followup and the association of the PCR/ALB ratio associated risk of complications of inflammatory stress to follow the treatment efficacy. Similarly, the evaluation of different severity characteristics of tuberculosis, although reflecting the patient's degree of impairment, is not always correlated, nor does it influence changes in electrolytes, which can be associated with the general state of the patient, and may contribute to the clinical conduct.

Keywords: C-reactive protein, Albumin, Nitric oxide, Mycobacterium tuberculosis, Signs and Symptoms, Diagnosis, Electrolyte, Severity

SUMÁRIO

Artigo 1 - Marcadores de fase aguda e estresse oxidativo em pacientes com tuberculose durante tratamento antituberculose	11
Resumo	13
Introdução	14
Materiais e métodos.....	15
População do estudo	15
Avaliação clínica-epidemiológica	16
Marcadores de fase aguda.....	16
Óxido nítrico (NO)	17
Análise estatística	17
Resultados	18
Discussão	19
Conclusão	22
Declaração de conflito de interesses.....	22
Referências	22
Tabelas.....	25
Figuras	27
Legenda de Figuras	31
Artigo 2 - Associação da severidade da tuberculose com aspectos laboratoriais antes do tratamento antituberculose.....	32
Introdução	34
Métodos	35
Resultados	36
Conclusão	40
Referências	41
Tabelas e Figuras	44
ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP	46

Artigo 1 - Marcadores de fase aguda e estresse oxidativo em pacientes com tuberculose durante tratamento antituberculose

Autores

1 Ana Paula Biadola, Discente de Pós-Graduação, Mestrado em Ciências da Saúde, Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente Prudente

2 Amanda Aparecida Silva de Aguiar, Discente de Pós-Graduação, Mestrado em Ciências da Saúde, Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente Prudente

3 Fernando Nunes Gavioli Boni, Discente de Graduação, Curso de Biomedicina, Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente Prudente

4 Gislaine da Silva Rodrigues, Discente de Graduação, Curso de Biomedicina, Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente Prudente

5 Paulo Henrique Guilherme Borges, Discente de Graduação, Curso de Biomedicina, Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente Prudente

6 Christiane Martinez Húngaro, Docente, Curso de Biomedicina, Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente Prudente

7 Carlos Antonio Couto Lima, Docente, Curso de Biomedicina, Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente Prudente

8 Milene Mantovani Lopes, Assistente de Pesquisa, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP)

9 José Antunes Rodrigues, Docente, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP)

10 Marcus Vinícius Pimenta Rodrigues, Docente, Curso de Biomedicina e Mestrado em Ciências da Saúde, Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente Prudente

11 Eliana Peresi-Lorelo, Docente, Curso de Biomedicina e Mestrado em Ciências da Saúde, Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente Prudente

Instituições

Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente Prudente; Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP).

Autor para correspondência

Dra. Eliana Peresi Lordelo, Rod. Raposo Tavares km 572, CEP 19067-175, Presidente Prudente - SP – Brasil. email: elianaperesi@unoeste.br

Running Head

PCR e PCR/ALB no tratamento antituberculose

Resumo	200 palavras
Texto	3781 palavras
Referências	19
Tabelas	2
Figuras	4
Palavras-chave	Proteína C-reativa, Albumina, Óxido nítrico, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , Sinais e Sintomas, Diagnóstico

Os resultados serão apresentados sob a forma de artigo, segundo as normas de apresentação do periódico o qual será submetido, a ***Biomarkesrs*** (Print ISSN: 1354-

750X / Online ISSN: 1366-5804 /

<https://www.tandfonline.com/toc/ibmk20/current>).

Resumo

Objetivo: Avaliar marcadores de fase aguda e do estresse oxidativo de pacientes com tuberculose durante o tratamento antituberculose e sua associação com parâmetros clínicos, laboratoriais e radiológicos. **Métodos:** Avaliamos os níveis de proteína C reativa (PCR), albumina (ALB), razão PCR/ALB e óxido nítrico (NO) de pacientes com tuberculose (n=37), em diferentes tempos do tratamento antituberculose: T1 (1 e 2 meses; n=16), T2 (3 e 4 meses; n=11) e T3 (5 e 6 meses; n=10) e de NO em controles (n=21). O risco de complicações do estresse inflamatório foi associado à diferentes níveis de PCR/ALB. Dados clínicos, laboratoriais e radiológicos dos pacientes obtidos através da análise de prontuários. **Resultados:** PCR e PCR/ALB elevadas em T1 em relação à T2. PCR/ALB demonstrou maior risco de complicações do estresse inflamatório em T1, com diminuição do risco em T2. PCR e PCR/ALB diminuíram de T1 para T2 em pacientes com baciloscopia positiva (1+) e com a presença de febre e outros sintomas. NO entre os controles e os pacientes não foi significativo. **Conclusão:** PCR e PCR/ALB podem ser utilizadas como marcadores de diagnóstico e tratamento antituberculose e a associação PCR/ALB com risco de complicações do estresse inflamatório para o acompanhamento da eficácia do tratamento.

Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa e, segundo a Organização Mundial de Saúde, 10 milhões de pessoas desenvolveram tuberculose no ano de 2017, conduzindo à óbito cerca de 1,3 milhões de não portadores de HIV/aids e 300.000 de pessoas vivendo com HIV/aids (Global Tuberculosis Report 2018).

A fagocitose é a resposta inicial contra o *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), conduzindo à produção de TNF- α por macrófagos, que em conjunto com o IFN- γ produzido pelas células NK, induz uma intensa resposta inflamatória, com a produção de diversas citocinas como IL-6 e IL-1 β (Sia, Georgieva and Rengarajan 2015). O conjunto dessas citocinas é capaz de promover uma resposta sistêmica, conhecida como resposta de fase aguda, ao induzir a síntese hepática e elevar níveis séricos de proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR). Entretanto, alguns marcadores de fase aguda tendem a diminuir, como a albumina (ALB) (Jain, Gautam and Nassem 2011).

Estudo que avaliou portadores de diferentes doenças metabólicas verificou que a razão PCR/ALB pode substituir o índice prognóstico inflamatório nutricional (IPIN), mantendo o poder e a sensibilidade diagnóstica dos graus de risco de complicações do estresse inflamatório (Corrêa *et al* 2002). Atualmente, a razão PCR/ALB está sendo investigada como um novo marcador inflamatório para doenças infecciosas, incluindo a TB (Kim *et al* 2015, Moraes *et al* 2014, Moraes *et al* 2014).

A ativação dos macrófagos também induz diferentes mecanismos microbicidas, como a produção de muitos reativos de oxigênio, dentre eles, óxido nítrico (NO), comprovadamente um dos agentes microbicidas mais importantes no combate à micobactéria (Jamaati *et al* 2017).

O estudo de marcadores de fase aguda e do estresse oxidativo pode ser útil para

identificar bons marcadores de diagnóstico e acompanhamento do tratamento antituberculose, principalmente em casos de baciloscopia e/ou cultura negativa, contribuindo para o fechamento do diagnóstico presuntivo de TB, em associação com o histórico clínico-radiológico. Alguns estudos já evidenciaram o papel da PCR e ALB como marcadores, entretanto poucos avaliaram o potencial da razão PCR/ALB neste papel, além disso, os estudos associados ao NO são controversos (Moraes *et al* 2014, Miranda *et al* 2017, Kulkarni and Madrasi 2008, Wagh *et al* 2016, Rajopadhye *et al* 2017, Idh *et al* 2008).

O objetivo deste trabalho foi avaliar marcadores de fase aguda e do estresse oxidativo em pacientes com tuberculose durante o tratamento antituberculose e sua associação com parâmetros clínicos, laboratoriais e radiológicos da doença.

Materiais e métodos

População do estudo

Foram avaliados pacientes com tuberculose, de ambos os sexos, maiores de 18 anos e não portadores de HIV/aids ou outra doença granulomatosa, recrutados no Ambulatório de Tisiologia do Centro de Saúde Integrado de Presidente Prudente (n=37) entre os anos de 2017 e 2018. O diagnóstico da tuberculose foi confirmado pela demonstração da presença do MTB (baciloscopia e/ou cultura) ou por exames clínicos, laboratoriais e de imagem compatíveis com TB em atividade, e os pacientes foram tratados com o esquema isoniazida, etambutol, pirazinamida e rifampicina. Os pacientes com tuberculose foram convidados a participar do estudo no dia de sua consulta no referido serviço, perfazendo um único momento de coleta, desta forma, obtivemos pacientes distribuídos em diferentes tempos (meses) do tratamento antituberculose: 1º mês (n=6); 2º mês (n=10); 3º mês (n=5); 4º mês (n=6); 5º mês (n=4); 6º mês (6). Para

melhor analisar as variáveis do estudo, os pacientes foram agrupados em três tempos de tratamento: T1 (1º e 2º mês: n=16); T2 (3º e 4º mês: n= 11); T3 (5º e 6º mês: n= 10).

Como controles foram recrutados doadores de sangue do Hemonúcleo de Presidente Prudente (n=21) no período de 2017 a 2018, de ambos os sexos, maiores de 18 anos e sem doença infecciosa no momento da coleta e sem histórico de tuberculose prévia. Os controles realizaram uma única coleta.

Todos os pacientes e controles assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e o trabalho foi aprovado pelos Comitê de Ética em Pesquisa da Unoeste.

Avaliação clínica-epidemiológica

Para avaliar as características dos pacientes com tuberculose, como idade, forma da tuberculose (pulmonar, extrapulmonar, etc), tempo de tratamento, presença de BAAR (bacilo ácido álcool resistente), diagnóstico por imagem (raio X e/ou tomografia) e sintomatologia (febre, tosse, sudorese noturna, perda de peso, dentre outros), hábitos tabagistas e etilistas, foi realizado o levantamento dos prontuários.

Os dados sociodemográficos dos controles foram obtidos através de questionário, não utilizando-se dos prontuários para não infringir o sigilo do doador de sangue.

Marcadores de fase aguda

A proteína C reativa foi dosada pela técnica de turbidimetria e a albumina pela técnica de colorimetria com kits da LABTEST conforme as normas do fabricante. O cálculo da razão PCR/albumina foi obtido dividindo os valores de PCR (mg/L) pelos valores da albumina (g/L). A relação PCR/albumina foi utilizada para avaliar o risco de complicações do estresse inflamatório: nenhum risco, se a relação for $< 0,4$; baixo risco,

se a relação variar de 0,4 a 1,1; risco médio, se a relação variar de 1,2 a 2,0 e alto risco, se a relação for $> 2,0$ (Corrêa, *et al* 2002).

Os marcadores de fase aguda foram avaliados no soro dos pacientes com tuberculose, nos três tempos de tratamento antituberculose estudados: T1, T2 e T3.

Óxido nítrico (NO)

Os níveis plasmáticos de NO foram indiretamente dosados utilizando a técnica NO/ozônio (quimiluminescência). As concentrações de nitrato foram dosadas utilizando alíquotas de 5 μ l injetadas na câmara de reação contendo o agente redutor que converte nitrato em NO em quantidades equimolares, conforme as normas do fabricante (280 NOA; Sievers, Boulder, CO, USA) e a normalização pela quantificação de proteínas pelo método de Bradford (Biorad), conforme as normas do fabricante.

Os níveis de NO foram avaliados no plasma dos controles em um único momento e dos pacientes com tuberculose, nos três tempos de tratamento antituberculose estudados: T1, T2 e T3.

Análise estatística

Para a avaliação entre controles e pacientes com TB em diferentes tempos do tratamento antituberculose, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. A comparação entre diferentes tempos de tratamento foi realizada através do teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste de Dunn. A correlação entre os marcadores estudados foi realizada pelo teste de Spearman. Para avaliar a associação entre variáveis categóricas, foi usado o teste do qui-quadrado com correção de continuidade. A associação entre os marcadores de fase aguda e do estresse oxidativo e as características clínica-epidemiológicas foi analisada pelo teste de Mann-Whitney. Foram considerados significativos resultados com $p < 0,05$.

Resultados

Os pacientes com tuberculose apresentaram média de idade de 44,84 ($\pm 15,67$) anos, com predominância do sexo masculino (78,37%). Quanto ao diagnóstico, houve predominância da forma pulmonar (70,27%), baciloscopia positiva (64,86%), febre associada a outros sintomas (tosse, fadiga, sudorese noturna e perda de peso) (54,05%) e diagnóstico por imagem sugestivo de TB (43,24%). Quando comparadas as características dos dois grupos, somente a idade apresentou diferença significativa, com média maior nos pacientes TB ($p= 0,0009$) (Tabela 1).

A avaliação dos marcadores de fase aguda demonstrou diferença nos valores da PCR entre os controles e os pacientes em T1 ($p= 0,017$) e quando avaliado os três tempos de tratamento antituberculose foi demonstrado aumento significativo da PCR em T1 em relação à T2 ($p=0,02$). Os valores de albumina dos pacientes se mantiveram predominantemente dentro dos valores de referência e houve diferença significativa do grupo controle com relação ao grupo T1 ($p= 0,0036$). Houve forte correlação negativa entre os níveis de PCR e ALB somente em T1 ($p<0,0001$) (Figura 1).

A avaliação da razão PCR/ALB C demonstrou diferença entre os valores do grupo controle em relação à T1 ($p= 0,018$) e quando avaliada entre os diferentes tempos de tratamento antituberculose, demonstrou valores aumentados significativamente no T1 com relação à T2 ($p=0,019$) (Figura 2). Ao avaliarmos o grau de risco de complicações do estresse inflamatório segundo a razão PCR/ALB, verificamos que os pacientes em T1 apresentam alto risco em relação aos pacientes em T2, que apresentaram diminuição significativa do risco ($p=0,011$) (Tabela 2).

Ao avaliar a associação dos marcadores de fase aguda com os dados clínicos, laboratoriais e de imagem dos pacientes com tuberculose verificamos que somente a PCR e a razão PCR/ALB apresentaram resultados significativos. Nos pacientes com

baciloscopia positiva com uma cruz (BAAR +1) verificamos valores aumentados de PCR ($p=0,0082$) e da razão PCR/ALB ($p=0,0082$) em T1 em relação à T2. Somente os pacientes com febre associada a outros sintomas apresentaram valores elevados significativamente em T1 em relação à T2 tanto para a PCR ($p=0,026$), quanto para a razão PCR/ALB ($p=0,016$) (Figura 3).

Os níveis de NO entre os controles e os pacientes, independente do tempo de tratamento antituberculose avaliado, não formam significativos (Figura 4). Não houve influência dos níveis de NO segundo as características clínicas, laboratoriais e radiológicas.

Discussão

Consta que cerca de um terço da população mundial se encontra infectada pelo MTB, portanto a rápida identificação de novos casos e monitorização de pacientes durante tratamento antituberculose são importantes ferramentas para a contenção da doença (Global Tuberculosis Report 2018). A utilização de marcadores de fase aguda, apesar de inespecíficos, pode ser muito útil para auxiliar nestes processos.

Este trabalho demonstrou que pacientes com tuberculose no início do tratamento antituberculose apresentavam valores de PCR acima dos valores de referência e quando avaliados ao longo da terapia, houve uma diminuição significativa do início da terapia em relação a três/quatro meses, resultados concordantes com outros autores, demonstrando que este marcador possui potencial de diagnóstico e acompanhamento do tratamento antituberculose (Jamaati *et al* 2017, Wei *et al* 2015, Wang *et al* 2015). Outro estudo verificou que ao final do tratamento antituberculose houve diferença entre pacientes considerados curados em relação aos que apresentaram falha terapêutica, reforçando a utilidade deste biomarcador para a avaliação da cura da tuberculose pulmonar (Sharma *et al* 2016).

No início do tratamento o intenso processo inflamatório promovido pela micobactéria e/ou intensificado pela desnutrição, geralmente presente no paciente, induz o aumento da PCR e a diminuição da ALB (Moraes *et al* 2014). Nossos resultados demonstraram que a maioria dos pacientes se encontravam com níveis normais de ALB e que não houve diferença entre os tempos de tratamento antituberculose avaliados. Entretanto, trabalho realizado no Brasil encontrou níveis de ALB aumentados significativamente em pacientes com TB no final do tratamento antituberculose, independente do status bacteriológico, e outro realizado na China com TB curada, encontrou resultados similares, possivelmente devido à melhora da inflamação, do sistema imunológico e ao status de ativação do sistema complemento, sugerindo potencial da ALB como biomarcador para acompanhamento do tratamento e avaliação de cura (Moraes *et al* 2014, Wang *et al* 2015).

A razão PCR/ALB foi descrita como um parâmetro inflamatório-nutricional, podendo ser um indicador de uma resposta inflamatória mais intensa e substituindo a avaliação do IPIN além de monitorar o sucesso do tratamento (Corrêa *et al* 2002). Neste estudo os resultados da razão PCR/ALB se encontravam elevados no início e diminuíram na metade do tratamento antituberculose, se equivalendo à dinâmica da PCR, marcador inflamatório já bem conceituado. Quando estratificamos os valores da razão PCR/ALB para avaliar o risco de complicações do estresse inflamatório, verificamos que o risco diminui conforme o tempo de tratamento. Estes resultados estão de acordo com estudo que relatou baixos níveis da razão PCR/ALB associados à negatização da cultura micobacteriana ao final do sexto mês do tratamento antituberculose, sugerindo que a razão PCR/ALB possa ser utilizada como biomarcador da resposta terapêutica na tuberculose pulmonar (Sharma *et al* 2016).

O presente estudo verificou que pacientes com baciloscopia positiva apresentavam uma diminuição significativa dos níveis de PCR e da razão PCR/ALB entre o início e o final do tratamento antituberculose, fato que corrobora com autores que avaliaram pacientes com tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva e demonstraram que tanto a PCR quanto a razão PCR/ALB diminuíam significativamente com três e seis meses de tratamento em relação ao momento do diagnóstico, entretanto, o resultado foi observado somente em pacientes que tiveram a negatificação da baciloscopia/cultura nos dois momentos de acompanhamento (Moraes *et al* 2014).

A avaliação da sintomatologia revelou que tanto a PCR quanto a razão PCR/ALB são bons marcadores para verificar a melhora da resposta inflamatória entre o início e o final da terapia antituberculose em pacientes que apresentaram febre associada a outros sintomas, entretanto não foi verificada diferença quando comparados pacientes sem e com a presença de febre. Estudo realizado com pacientes com tuberculose pulmonar revelou associação de níveis mais elevados de PCR em pacientes que apresentavam febre quando comparados à pacientes sem este sintoma, entretanto os autores não avaliaram este parâmetro em diferentes tempos do tratamento antituberculose (Sharma *et al* 2016).

O estresse oxidativo é o resultado do desbalanço entre a produção dos reativos de oxigênio e os mecanismos antioxidantes da célula e, radicais livres gerados a partir deste processo podem reagir com uma variedade de moléculas (Wagh *et al* 2016). O aumento dos níveis de NO, no início do processo infeccioso, foi reportado em indivíduos recém diagnosticados, quando comparados à indivíduos controles, entretanto estes estudos não avaliaram diferentes tempos do tratamento antituberculose para conhecer a cinética do NO nestes pacientes (Rossoni, Rossoni and Rodrigues 2013, Murthy *et al* 2018). Em contradição a estes achados, outro estudo demonstrou níveis

diminuídos de NO nos pacientes com tuberculose em relação à indivíduos controles, entretanto não está claro em qual momento do tratamento os grupos foram estudados (Leuenberger, Kurmann and Stanga 2010). O presente trabalho não demonstrou diferença entre os controles e os pacientes com TB, demonstrando que a avaliação do NO ainda é contraditória, sugerindo que esta molécula não é um bom biomarcador para o diagnóstico e acompanhamento do tratamento antituberculose.

Conclusão

A PCR e a razão PCR/ALB podem ser utilizadas como marcadores de diagnóstico e acompanhamento do tratamento antituberculose e que a associação da razão PCR/ALB para avaliar o risco de complicações do estresse inflamatório pode ser útil para o acompanhamento da eficácia do tratamento antituberculose.

Apoio financeiro

À Associação Prudentina de Educação e Cultura (Apec) pelo suporte financeiro.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não terem conflito de interesses.

Referências

- 1- Corrêa, C. R., et al., 2002. Comparação entre a relação PCR/albumina e o índice prognósticoinflamatório nutricional (IPIN). *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 38, 183-190.
- 2- Global Tuberculosis Report 2018. World Health Organization. 2018.
- 3- Idh, J., et al., 2008. Nitric oxide production in the exhaled air of patients with pulmonary tuberculosis in relation to HIV co-infection. *BMC Infect. Dis.*
- 4- Jain S., Gautam V., and Naseem S., 2011. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *J Pharm Bioallied Sci*, 3, 118-127.

- 5- Jamaati H., et al.,2017. Nitric oxide in the pathogenesis and treatment of tuberculosis. *Frontiers in Microbiology*. *Frontiers in Microbiology*
- 6- Kulkarni A., Madrasi N.A.,2008 Relationship of nitric oxide and protein carbonyl in tuberculosis. *Indian J Tuberc.*
- 7- Kim, M. H., et al., 2015.The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality InPatients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy. *Plos One* 10(7): e0132109. doi:10.1371/journal.pone.0132109
- 8- Leuenberger M., kurmann S., and Stanga Z., 2010. Nutritional screening tools in dailyclinical practice: the focus on cancerSupp *Car Can*; 18 (spp2):s17-s27.
- 9- Moraes M. L.,2014. Association between serum selenium level and conversion of bacteriological tests during antituberculosis treatment. *J Bras Pneumol*, 40, 269-278
- 10- Moraes M. L., 2014. Association of Serum Levels of Iron, Copper, and Zinc,and Inflammatory Markers with Bacteriological Sputum Conversion During Tuberculosis Treatment. *Biol Trace Elem Res*, 160,176–184
- 11- Miranda P., 2017. Sustained elevated levels of C-reactive protein and ferritin in pulmonary tuberculosis patients remaining culture positive upon treatment initiation. *Plos One*. 12 e0175278. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175278>
- 12- Murthy S. E., et al., 2018. Pretreatment chest x-ray severity and its relation to bacterial burden in smear positive pulmonary tuberculosis. *BMC Med [Internet]*, 1–11.
- 13- Rajopadhye S.H., et al., 2017. Mukherjee SR, Chowdhary AS, Dandekar SP. Oxidative stress markers in tuberculosis and HIV/TB co-infection. *J Clin Diagnostic Res*.
- 14- Rossoni A. M. O., Rossoni M. D. and Rodrigues C. O.,2013. Critérios de Pontuação para Diagnóstico de Tuberculose em Crianças. *Pulmão RJ*, 22, 65–9.
- 15- Sia, J. K., Georgieva, M. and Rengarajan, J., 2015. Innate Immune Defenses in Human Tuberculosis: An Overview of the Interactions between Mycobacterium tuberculosis and Innate Immune Cells. *Journal of Immunology Research*
- 16- Shama, K. R.; et al., 2016. Study of the Serum Levels of C-Reactive Proteins as na Indicator of Disease Activity in Pulmonary Tuberculosis and Monitoring Response to treatment. *Annals of International Medical and Dental Research*, 6, 23-27.
- 17- Wagh V., et al., 2016. Assessment of oxidative stress in serum of pulmonary tuberculosis patients. *Int J Res Med Sci*

- 18- Wang C., et al., 2015. Screening and identification of five serum proteins as novel potential biomarkers for cured pulmonary tuberculosis. *Scientific Reports* | 5:15615 | DOI: 10.1038/srep15615
- 19- Wei, X., et al., 2015. A novel inflammation-based prognostic score in esophageal squamous cell carcinoma: the C-reactive protein/albumin ratio. *BMC Cancer* 1 DOI 10.1186/s12885-015-1379-6

Tabelas

Tabela 1. Caracterização da população do estudo.

Características		Pacientes TB n (%)	Controles n (%)
Idade (anos)¹		44,84 (±15,67)*	30,61 (±11,27)
Sexo	Homens	29 (78,37)	13 (61,90)
	Mulheres	8 (21,63)	8 (38,09)
Forma	TB Pulmonar	26 (70,27)	NA
	TB Pulmonar e Extrapulmonar	5 (13,51)	
	TB Extrapulmonar	4 (10,81)	
	Não informado	2 (5,40)	
Baciloscopia	Negativa	4 (10,81)	NA
	Positiva (1+)	19 (51,35)	
	Positiva (2+)	1 (2,70)	
	Positiva (3+)	4 (10,81)	
	Não informado	9 (24,32)	
Sinais clínicos	Sem febre ou outros sintomas ²	1 (2,70)	NA
	Outros sintomas ¹ (sem febre)	14 (37,83)	
	Com febre e outros sintomas ²	20 (54,05)	
	Não informado	2 (5,40)	
Diagnóstico por imagem	Normal	1 (2,70)	NA
	Sugestivo de TB	16 (43,24)	
	Cavitação	8 (21,62)	
	Não informado	12 (32,43)	
Tabagista	Não	18 (48,64)	14 (66,66)
	Sim	16 (43,24)	7 (33,33)
	Ex-tabagista	3 (8,10)	0 (0,00)
Elitista	Não	25 (67,56)	9 (42,85)
	Sim	11 (29,72)	12 (57,14)
	Ex-etilista	1 (2,70)	0 (0,00)

¹Valores em média ± desvio padrão; ²Tosse, fadiga, sudorese noturna e perda de peso; NA: não se aplica; * $p = 0,0009$. Comparação entre idades dos grupos realizada pelo teste de Mann Whitney.

Tabela 2. Risco de complicações do estresse inflamatório segundo a razão proteína C reativa/albumina em pacientes com tuberculose conforme o tempo de tratamento antituberculose.

Grau de risco	Razão PCR/ALB	T1	T2	T3	χ^2
Nenhum	<0,4	2	7	4	T1 versus T2 <i>p=0,011</i>
Baixo	0,4-1,1	3	1	1	
Médio	1,2-20	2	1	0	
Alto	>2,0	9	2	5	

Análise realizada pelo teste do qui-quadrado com correção de continuidade. Foi considerado significativo $p < 0,05$.

Figuras

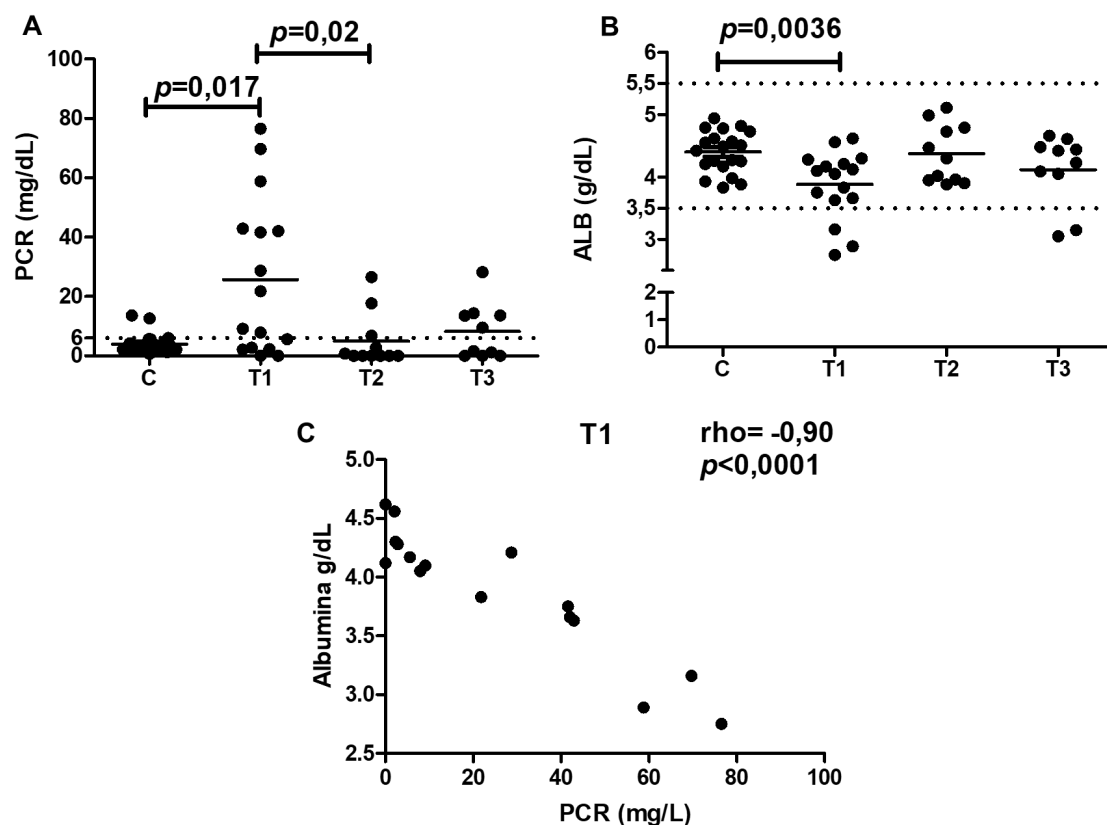


Figura 1. Níveis de proteína C reativa (A) e albumina (B) nos controles e pacientes com tuberculose em diferentes tempos do tratamento antituberculose (T1, T2 e T3) e a correlação entre as duas variáveis no início do tratamento antituberculose (T1) (C). Análise entre controles e os diferentes tempos de tratamento antituberculose pelo teste de Mann Whitney e entre os diferentes tempos de tratamento antituberculose pelo teste de Kruskal Wallis, seguido do teste de Dunn e a correlação entre as variáveis pelo teste de Spearman. Foi considerado significativo $p < 0,05$. Linhas pontilhadas no eixo Y indicam o intervalo de valores normais para as variáveis.

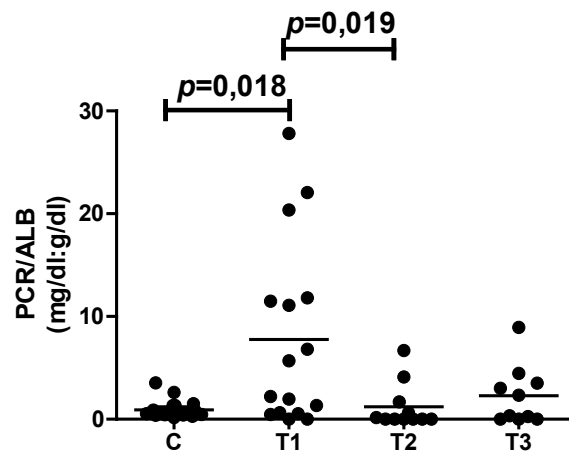


Figura 2. Razão proteína C reativa/albumina nos controles e pacientes com tuberculose em diferentes tempos do tratamento antituberculose (T1, T2 e T3). Análise entre controles e os diferentes tempos de tratamento antituberculose pelo teste de Mann Whitney e entre os diferentes tempos de tratamento antituberculose pelo teste de Kruskal Wallis, seguido do teste de Dunn. Foi considerado significativo $p<0,05$.

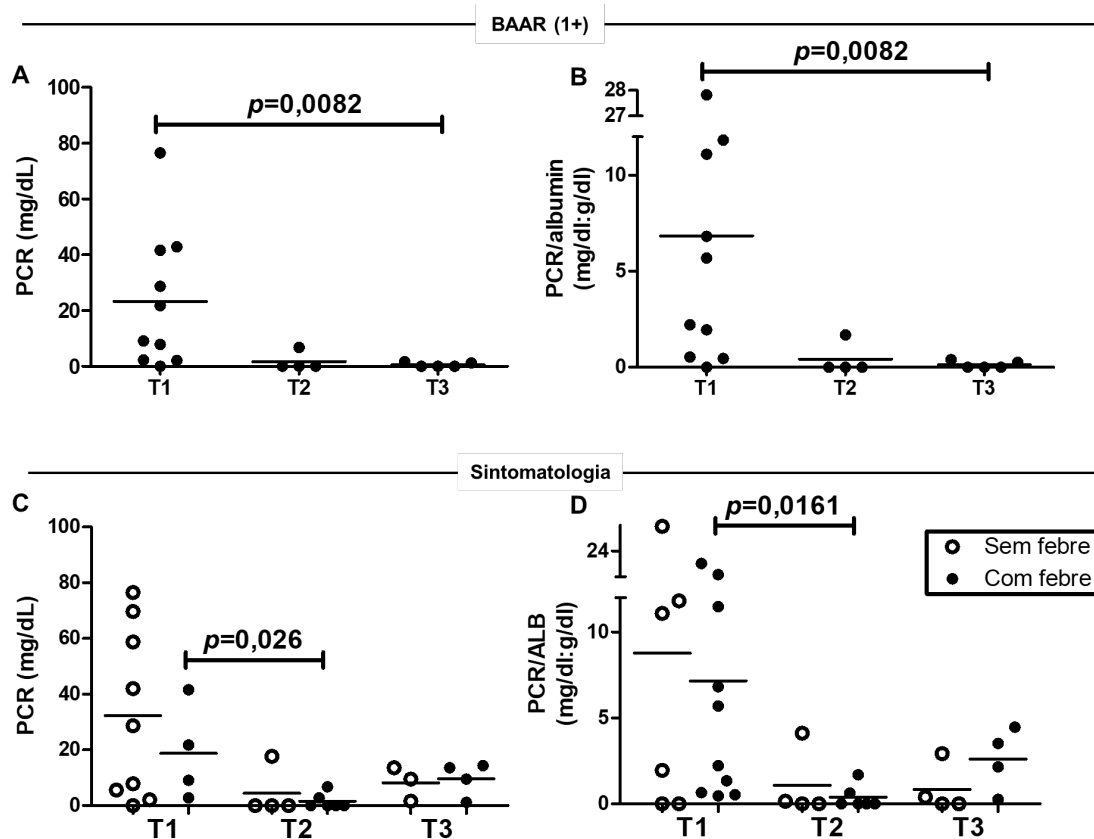


Figura 3. Níveis de proteína C reativa e a razão proteína C reativa/albumina em pacientes com baciloscopia positiva (1+) (A e B) e em relação à presença de sintomas (tosse, fadiga, sudorese noturna e perda de peso) com ou sem a presença de febre (C e D) segundo o tempo de tratamento antituberculose (T1, T2 e T3). Análise entre os diferentes tempos de tratamento antituberculose pelo teste de Kruskal Wallis, seguido do teste de Dunn e entre dois grupos realizada pelo teste de Mann-Whitney. Foi considerado significativo $p < 0,05$.

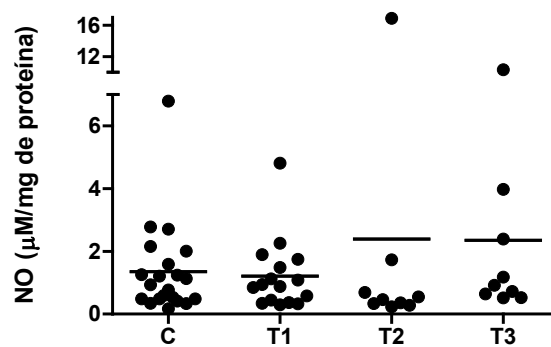


Figura 4. Níveis de óxido nítrico nos grupos controle e pacientes com tuberculose em diferentes tempos de tratamento antituberculose (T1, T2 e T3). A análise entre os dois grupos foi realizada pelo teste de Mann-Whitney e entre diferentes tempos de tratamento antituberculose foi realizada através do teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste de Dunn. Foi considerado significativo $p < 0,05$.

Legenda de Figuras

Figura 1. Níveis de proteína C reativa (A) e albumina (B) nos pacientes com tuberculose em diferentes tempos do tratamento antituberculose (T1, T2 e T3) e a correlação entre as duas variáveis no início do tratamento antituberculose (T1) (C). Análise entre os diferentes tempos de tratamento antituberculose pelo teste de Kruskal Wallis, seguido do teste de Dunn e a correlação entre as variáveis pelo teste de Spearman. Foi considerado significativo $p < 0,05$. Linhas pontilhadas no eixo Y indicam o intervalo de valores normais para as variáveis.

Figura 2. Razão proteína C reativa/albumina nos pacientes com tuberculose em diferentes tempos do tratamento antituberculose (T1, T2 e T3). Análise entre os diferentes tempos de tratamento antituberculose pelo teste de Kruskal Wallis, seguido do teste de Dunn. Foi considerado significativo $p < 0,05$.

Figura 3. Níveis de proteína C reativa e a razão proteína C reativa/albumina em pacientes com baciloscopia positiva (1+) (A e B) e em relação à presença de sintomas (tosse, fadiga, sudorese noturna e perda de peso) com ou sem a presença de febre (C e D) segundo o tempo de tratamento antituberculose (T1, T2 e T3). Análise entre os diferentes tempos de tratamento antituberculose pelo teste de Kruskal Wallis, seguido do teste de Dunn e entre dois grupos realizada pelo teste de Mann-Whitney. Foi considerado significativo $p < 0,05$.

Figura 4. Níveis de óxido nítrico nos grupos controle e pacientes com tuberculose em diferentes tempos de tratamento antituberculose (T1, T2 e T3). A análise entre os dois grupos foi realizada pelo teste de Mann-Whitney e entre diferentes tempos de tratamento antituberculose foi realizada através do teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste de Dunn. Foi considerado significativo $p < 0,05$.

Artigo 2 - Associação da severidade da tuberculose com aspectos laboratoriais antes do tratamento antituberculose

Tuberculosis severity association with laboratorial aspects before antituberculosis treatment

Ana Paula Biadola¹, André Aparecido dos Santos Corrêa², Amanda Aparecida Silva de Aguiar¹, Ualter Guilherme Cipriano Rosa², Paulo José Mascarenhas Mazaró³, Christiane Martinez Húngaro¹, Marcus Vinícius Pimenta Rodrigues^{1,2}, Eliana Peresi-Lordelo^{1,2}

1 - Mestrado em Ciências da Saúde, Universidade do Oeste Paulista - Unoeste, Presidente Prudente

2 - Curso de Biomedicina, Universidade do Oeste Paulista - Unoeste, Presidente Prudente.

3 - Faculdade de Medicina, Universidade do Oeste Paulista - Unoeste, Presidente Prudente.

Autor principal: Eliana Peresi-Lordelo

email: elianaperesi@unoeste.br

Curso de Mestrado em Ciências da Saúde

Universidade do Oeste Paulista - Unoeste

Rod. Raposo Tavares km 572, CEP 19067-175

Presidente Prudente - SP - Brasil

Fone: 55 18 3229 1280

Os resultados serão apresentados sob a forma de artigo, segundo as normas de apresentação do periódico o qual será submetido, o **Jornal Brasileiro de Pneumologia** (ISSN-1806-3756 / <http://www.jornaldepneumologia.com.br/default.asp>).

RESUMO

Objetivo: avaliar a severidade da tuberculose através da avaliação do diagnóstico clínico, bacteriológico e de imagem e a sua associação com exames laboratoriais antes do tratamento antituberculose. **Métodos:** Foram estudados pacientes com tuberculose pulmonar, não portadores de HIV/Aids, avaliados para severidade da tuberculose através dos disponíveis nos prontuários, em três categorias. 1) Clínica; 2) Excreção da micobactéria; 3) Diagnóstico por imagem. Para a associação da severidade da tuberculose com os dados laboratoriais solicitados no momento do diagnóstico e antes do tratamento antituberculose, foram selecionados os parâmetros bioquímicos presentes nos prontuários. **Resultados:** A avaliação da severidade da tuberculose demonstrou predominância de baciloscopia BAAR (+) (43,48%), febre associada a outros sintomas (56,52%) e na imagem, tuberculose infiltrativa (60,87%) A análise da severidade da tuberculose demonstrou que houve correlação positiva somente entre o resultado a excreção de micobactéria e o diagnóstico por imagem ($\rho=0,47$; $p=0,023$), não havendo correlação entre a excreção de micobactéria e a clínica e entre a clínica e o diagnóstico por imagem. Os resultados demonstraram que 9/21 pacientes apresentaram hiponatremia, 6/13 apresentavam hipomagnesemia e 1/13 hipercalcemia. Quando associamos estas variáveis com os parâmetros de severidade da tuberculose, verificamos que não houve diferença em nenhuma das estratificações avaliadas. **Conclusões:** Concluimos que a avaliação de diferentes características de severidade da tuberculose, apesar de refletirem o grau de comprometimento do paciente, nem sempre estão correlacionadas, também não influenciando alterações nos eletrólitos, que podem ser associadas com o estado geral do paciente, podendo contribuir para a conduta clínica.

Palavras-chave: Sinais e sintomas, Diagnóstico por imagem, Mycobacterium tuberculosis, Eletrólitos

Introdução

A tuberculose é uma doença infecto-contagiosa, causada principalmente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) dois bilhões de pessoas (um terço da população mundial) se encontram infectadas com o bacilo e, todos os anos, 10,4 milhões de pessoas desenvolvem a forma ativa da doença, com uma estimativa de 1,7 milhões de mortes. As maiores incidências da tuberculose estão localizadas em países em desenvolvimento, como o Brasil, constituindo um sério problema de saúde pública. Anualmente são identificados no Brasil cerca de 80 mil novos casos e 5 mil óbitos decorrentes da tuberculose, classificando-o entre os 22 países com as maiores incidências da doença ⁽¹⁾.

O diagnóstico da tuberculose baseia-se em três eixos principais: clínico, radiológico e a pesquisa de bacilo ácido-álcool resistente (BAAR). A sintomatologia da tuberculose é influenciada pela sua forma pulmonar (mais frequente), extrapulmonar ou miliar. De forma geral, os principais sintomas são febre baixa vespertina, sudorese noturna, apatia alimentar e emagrecimento acentuado. ⁽²⁾ Associado ao diagnóstico clínico, o diagnóstico radiológico tem-se demonstrado de grande valia, no qual pode-se observar no raio-X e/ou Tomografia Computadorizada opacidades e principalmente cavitações, características sugestivas de tuberculose pulmonar em atividade. Deve-se ressaltar que, no Brasil, cerca de 26,7% dos pacientes são tratados sem confirmação bacteriológica da tuberculose pulmonar, com base apenas no quadro clínico-radiológico. ⁽³⁾.

A confirmação do diagnóstico é obtida pela demonstração da presença de BAAR, através de baciloscopia e/ou cultura, e/ou do teste rápido Xpert® MTB/RIF. A baciloscopia, por ser um exame rápido e barato, é o eleito pelos serviços de saúde pública, apesar de apresentar uma baixa sensibilidade. A cultura, considerada o padrão ouro, tem alta sensibilidade, mas apresenta demora nos resultados, devido à reprodução lenta do bacilo. O Xpert® MTB/RIF apresenta como vantagem a rapidez na liberação do resultado, além de avaliar a resistência da cepa à rifampicina, entretanto, é realizado somente em centros de referência e, no Brasil, a baciloscopia continuará a ser utilizada, principalmente, para o controle de tratamento ⁽⁴⁻⁵⁾.

Diversos autores têm avaliado a severidade da tuberculose através dos critérios de diagnóstico, entretanto poucos correlacionaram com dados laboratoriais da rotina

diagnóstica⁽⁶⁻⁷⁾. Assim, o objetivo desse trabalho foi avaliar a severidade da tuberculose através da avaliação do diagnóstico clínico, bacteriológico e de imagem e a sua associação com exames laboratoriais antes do tratamento antituberculose.

Métodos

Este é um estudo retrospectivo transversal e observacional realizado no Ambulatório de Tisiologia do Centro de Saúde Integrado de Presidente Prudente. Foram convidados a participar do estudo pacientes com tuberculose atendidos no período entre 2017 e 2018. Todos os participantes foram informados sobre o estudo e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unoeste (CAAE: 72754017.4.0000.5515).

Foram incluídos no estudo pacientes com tuberculose, de ambos os sexos, maiores de 18 anos, não portadores de HIV/Aids, não pertencentes ao sistema penitenciário, com informações presentes nos prontuários quanto ao diagnóstico clínico, de imagem e da presença da micobactéria (baciloscopia e/ou cultura).

A severidade da tuberculose foi analisada e estratificada após análise dos dados disponíveis nos prontuários em três categorias: 1) Clínica: avaliação da presença de febre e outros sintomas, como tosse, fadiga, sudorese noturna e perda de peso, e após análise, estratificada como: Assintomática; Sem febre; Com febre; 2) Excreção de micobactéria: foram avaliados os resultados da baciloscopia (pesquisa de BAAR) e/ou da cultura, e após análise, estratificada como: Negativo; Positivo (+); Positivo (++); 3) Diagnóstico por imagem: foram avaliados os resultados de Raio X e/ou tomografia computadorizada e após análise, estratificado como: Tuberculoma (presença de granuloma); TB infiltrada (presença de opacidades, árvore brônquica); Cavitação⁽⁷⁾.

Para a associação da severidade da tuberculose com os dados laboratoriais solicitados no momento do diagnóstico e antes do tratamento antituberculose, foram selecionados os parâmetros bioquímicos presentes nos prontuários, entretanto nem todos os pacientes apresentavam todas as variáveis estudadas.

A correlação entre as diferentes categorias de severidade da tuberculose foi realizada através do teste de Spearman e a associação da estratificação de cada categoria com os parâmetros bioquímicos antes do tratamento antituberculose foi realizada pelo teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste de Dunn. Foram considerados significativos resultados com $p < 0,05$.

Resultados

Foram incluídos no estudo 23 pacientes com tuberculose, dentre os quais três eram do sexo feminino, com média de idade de 52,67 ($\pm 18,45$) anos e 20 do sexo masculino, com média de idade de 45,70 ($\pm 15,22$) anos. Todos os pacientes apresentavam tuberculose com forma pulmonar, dentre os quais quatro tiveram associação com a forma pleural.

A avaliação da severidade da tuberculose demonstrou que a maioria dos pacientes apresentou a detecção da micobactéria, com predominância de casos com baciloscopia BAAR (+) (43,48%) e apenas quatro pacientes foram negativos tanto para a baciloscopia quanto para a cultura (17,39%). Quanto aos sinais clínicos, a maioria dos pacientes apresentou febre associada a outros sintomas (56,52%) e apenas dois pacientes se apresentaram assintomáticos (8,7%). Na avaliação do diagnóstico por imagem, todos os pacientes apresentaram alterações sugestivas de tuberculose em atividade, em sua maioria caracterizada como tuberculose infiltrativa (60,87%) (Tabela 1).

A análise da severidade da tuberculose demonstrou que houve correlação positiva somente entre o resultado a excreção de micobactéria e o diagnóstico por imagem ($\rho=0,47$; $p=0,023$), não havendo correlação entre a excreção de micobactéria e a clínica e entre a clínica e o diagnóstico por imagem (Figura 1).

Dentre as variáveis bioquímicas analisadas a uréia ($n=21$), o potássio ($n=21$), o sódio ($n=21$) e a creatinina ($n=21$), esta última avaliada somente no sexo masculino ($n=18$) devido à diferença dos valores de referência entre homens e mulheres, foram as mais solicitadas no momento do diagnóstico, seguido pelo magnésio ($n=13$) e o cálcio iônico ($n=13$). Os resultados demonstraram que 9/21 pacientes apresentaram hiponatremia, 6/13 apresentavam hipomagnesemia e 1/13 hipercalcemia. Quando associamos estas variáveis com os parâmetros de severidade da tuberculose, verificamos que não houve diferença em nenhuma das estratificações avaliadas. (Figura 2).

Discussão

A tuberculose é uma doença infecciosa cuja progressão depende da resposta imune do seu hospedeiro, ou seja, da integridade da sua saúde. Diversos exames laboratoriais empregados na rotina diagnóstica são capazes de avaliar o estado geral do

paciente, como a função renal, entretanto, poucos trabalhos associaram seus resultados à severidade da tuberculose, avaliada no presente estudo através de exames de rotina para os diagnósticos de tuberculose, como exames de imagem e a pesquisa de BAAR, além claro da avaliação clínica do paciente.

Supostamente, diferentes manifestações da tuberculose podem avaliar de forma similar a severidade da doença, portanto, seria esperado apresentarem forte correlação entre si ⁽⁷⁾. No presente estudo, entretanto, somente as estratificações da excreção de micobactérias e da avaliação do diagnóstico por imagem que se correlacionaram, não apresentando correlação com a avaliação clínica.

Resultados diferentes do esperado quanto à avaliação da severidade da tuberculose também foram observadas por outro estudo, que demonstrou correlação entre as formas da tuberculose e a extensão da doença e a severidade clínica; destruição tecidual e extensão da doença com a presença do *M. tuberculosis* e entre elas; entretanto não observou associação entre a destruição tecidual, presença do *M. tuberculosis* e a extensão da doença ⁽⁷⁾. Apesar do presente estudo ter avaliado algumas manifestações da tuberculose semelhantes ao estudo citado, os autores não tiveram acesso a dados refinados, como uma interpretação muito bem detalhada do diagnóstico por imagem, que permitiria avaliar a destruição tecidual e a extensão da doença, pois não foi possível rever as radiografias ou tomografias dos pacientes.

Outro estudo recente encontrou uma fraca associação entre a presença do *M. tuberculosis*, através da positividade da baciloscopia, com a extensão das alterações presentes no raio-X de tórax, não observando a associação na ausência de cavitação. Os autores sugerem cautela aos clínicos, para não realizarem uma interpretação excessiva dos resultados do diagnóstico de imagem, apesar de refletir de forma geral o grau de severidade da tuberculose ⁽⁸⁾.

A maioria dos pacientes com tuberculose ativa estão em um estado catabólico e apresentam perda de peso, associada à deficiência de vitaminas e minerais no momento do diagnóstico. ⁽⁹⁾ A hiponatremia é definida como dosagem sérica de sódio abaixo de 135mmol/L e é um problema comum entre pacientes hospitalizados ⁽¹⁰⁾, reportada tanto em doenças agudas como crônicas. A tuberculose pulmonar é uma das poucas infecções pulmonares que pode induzir a hiponatremia ⁽¹¹⁾, atribuindo esse achado à desidratação, promovida por vômito, perda de massa muscular, febre e sudorese, devido ao suor ser considerado hipotônico quando comparado ao plasma. ⁽¹²⁾

O presente estudo demonstrou que 9/21 dos pacientes com tuberculose apresentavam hiponatremia, apresentando dados concordantes com prevalência observada em estudo realizado em pacientes iranianos com tuberculose pulmonar, no qual a hiponatremia foi associada à idade avançada, fato não observado em nossa avaliação.⁽¹¹⁾ No presente estudo, não foram observadas diferenças entre os níveis de sódio conforme a severidade da tuberculose e não foram encontrados estudos que apresentaram esta abordagem.

Estudo que avaliou pacientes recém diagnosticados para a tuberculose pulmonar demonstrou que 72% apresentavam hiponatremia, e que a chance de manifestar a alteração era de 2,57 vezes maior para pacientes recém diagnosticados em relação aos casos tratados. Outros autores, observaram que pacientes com tuberculose pulmonar apresentavam níveis menores de sódio quando comparados à indivíduos controles.⁽¹³⁻¹⁴⁾ Entretanto, estudo realizado com pacientes recém diagnosticados com tuberculose demonstrou níveis de sódio mais elevados nos pacientes em relação aos indivíduos controles e associou o tratamento antituberculose com o desenvolvimento da hiponatremia, demonstrando que a hiponatremia ainda é um aspecto controverso durante o tratamento antituberculose.⁽¹²⁾

O estresse presente em doenças severas e crônicas promove um aumento do catabolismo de proteínas, conduzindo ao movimento de potássio do compartimento intracelular, para o plasma, e, conseqüentemente, a secreção deste eletrólito na urina, suor e vômito, conduzindo a perda de potássio em situações que não tem uma reposição compensatória através da alimentação, como a anorexia, sintoma comum na tuberculose pulmonar, sendo, a hipocalinemia definida por níveis de potássio abaixo do normal.⁽¹²⁻¹⁵⁾ O presente estudo não observou a perda de potássio significativa nos pacientes com tuberculose pulmonar, assim como diferença segundo a severidade da tuberculose. Outros estudos com pacientes com tuberculose pulmonar demonstraram níveis de potássio menores em pacientes quando em comparação com indivíduos controles e a presença de hipocaliemia em 48% dos pacientes recém diagnosticados para tuberculose, entretanto não foram relatadas avaliações quanto à severidade da tuberculose.⁽¹²⁻¹³⁾

Apesar do magnésio estar envolvido com diversas funções fisiológicas vitais, poucos estudos têm avaliado a hipomagnesemia, definida como níveis de magnésio abaixo de 1.6 mg/dL, mas que não promove sinais e sintomas até que os níveis diminuam para 1.2 mg/dL, e têm-se associado baixos níveis de magnésio à presença de desnutrição em pacientes com tuberculose pulmonar.⁽¹⁶⁻¹⁷⁾ O presente estudo

demonstrou que 6/13 dos pacientes apresentavam hipomagnesemia, dentre eles apenas dois com valores de risco (≤ 1.2 mg/dL), fato que não foi influenciado pela severidade da tuberculose.⁽¹⁶⁾

Estudo realizado com tuberculose pulmonar demonstrou que pacientes com baciloscopia positiva apresentavam níveis diminuídos de magnésio, embora não em níveis de hipomagnesemia, quando comparados à pacientes com baciloscopia negativa e indivíduos controles. Além disso, os mesmos autores associaram níveis diminuídos de magnésio com conversão tardia da baciloscopia em pacientes BAAR positivos.⁽¹⁷⁾ Outro estudo que correlacionou os níveis de magnésio com a severidade da tuberculose, demonstrou uma relação inversa entre os níveis de magnésio e a duração da doença (meses), extensão da doença (mínima, moderada, avançada e muito avançada) e a presença de sintomas, como hemoptise e perda de peso, concluindo que o nível de magnésio pode ser um indicador razoável para avaliar a severidade da tuberculose pulmonar.⁽¹⁸⁾

O cálcio pode ser encontrado no plasma em três diferentes formas, livre como cálcio ionizado (50%), ligado à proteínas, principalmente a albumina (35-40%), e, em associação com moléculas de baixo peso molecular, como bicarbonato, fosfato, lactato, citrato, entre outros, sendo que somente a porção livre apresenta função fisiológica relevante.⁽¹⁹⁾ A tuberculose é uma das doenças granulomatosas que alteram a concentração de cálcio no plasma, apresentando incidência de hipercalcemia variada entre populações distintas, devido principalmente às diferenças no consumo da vitamina D e do cálcio e no tempo de exposição solar.⁽²⁰⁻²¹⁻²²⁾ Alguns autores, em contrapartida, relataram hipocalcemia em pacientes com tuberculose e associaram este achado à desnutrição e mal absorção durante a doença.⁽²⁰⁾ No presente estudo somente um paciente apresentou hipercalcemia e os níveis de cálcio não tiveram associação com a severidade da tuberculose. Estudo que avaliou pacientes com tuberculose pulmonar concluiu que a hipocalcemia presente estava associada com um aumento da concentração de BAAR, sugerindo que o *M. tuberculosis* seria o causador da alteração.⁽²³⁾

Além da dosagem dos eletrólitos, a função renal pode ser avaliada em conjunto com a quantificação de creatinina e ureia séricas. Os níveis de creatinina podem ser influenciados pela função muscular, composição muscular, atividade, dieta e o estado de saúde do indivíduo e seus níveis são indicativos de uma falha renal quando se encontra acima dos valores de referência.⁽²⁴⁻²⁵⁾ A ureia está associada ao catabolismo de

proteínas e aminoácidos, e quando elevada (uremia) é indicativo de falha renal, entretanto, outros fatores como a dieta podem influenciar os seus níveis. ⁽²⁶⁾ O presente estudo demonstrou que apenas dois pacientes apresentavam níveis elevados de creatinina e seis de uremia, e os níveis de ambos não se associaram com a severidade da tuberculose e não formam encontrados estudos que apresentaram esta abordagem.

Conclusão

Concluimos que a avaliação de diferentes características de severidade da tuberculose, apesar de refletirem o grau de comprometimento do paciente, nem sempre estão correlacionadas, fato que poderia ser explicado pelas informações presentes nos prontuários não seguirem uma padronização, para isso, sugerimos a aplicação de um formulário padrão para a avaliação clínica, radiológica e microbiológica.

O presente estudo também demonstrou a presença de alterações nos eletrólitos dos pacientes com tuberculose pulmonar antes do tratamento antituberculose, que mesmo não se correlacionando com a estratificação da severidade, podem ser associados com o estado geral do paciente, podendo contribuir para a conduta clínica.

Referências

1. World Health Organisation. Global Health TB Report. 2018. 277 p.
2. Bertolozzi MR, Takahashi RF, Hino P, Litvoc M, Oscar F, França DS. O controle da tuberculose: um desafio para a saúde pública Tuberculosis' control: a challenge for the public health. *Rev Med.* 2014;93(2):83–9.
3. Giacomelli IL, Schuhmacher Neto R, Nin CS, Cassano P de S, Pereira M, Moreira J da S, et al. High-resolution computed tomography findings of pulmonary tuberculosis in lung transplant recipients. *J Bras Pneumol.* 2017;43(4):270–3.
4. Ministério da Saúde. Manual de recomendações. 2011. 288 p.
5. Secretaria de Vigilância a Saude/ Ministério da Saúde - Brasil. Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose. *Bol epidemiológico* [Internet]. 2015;46(9):1–19. Available from: <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2015/marco/25/Boletim-tuberculose-2015.pdf>.
6. Rudolf F, Joaquim LC, Vieira C, Bjerregaard-Andersen M, Andersen A, Erlandsen M, et al. The Bandim tuberculosis score: Reliability and comparison with the Karnofsky performance score. *Scand J Infect Dis.* 2013;45(4):256–64.
7. Panteleev A V., Nikitina IY, Burmistrova IA, Kosmiadi GA, Radaeva T V., Amansahedov RB, et al. severe tuberculosis in humans correlates best with neutrophil abundance and lymphocyte deficiency and does not correlate with antigen-specific CD4 T-cell response. *Front Immunol.* 2017;8(AUG):1–16.
8. Murthy SE, Chatterjee F, Crook A, Dawson R, Mendel C, Murphy ME, et al. Pretreatment chest x-ray severity and its relation to bacterial burden in smear positive pulmonary tuberculosis. *BMC Med* [Internet]. 2018;16(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-018-1053-3>.
9. Mohamed-Hussein AR, Salama S, Khalil M, Eid S. Malnutrition in tuberculosis: value of fat-free mass and creatinine-height index. *Egypt J Bronchol.* 2016;10(1):58.
10. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: Expert panel recommendations. *Am J Med.* 2013;126(10 SUPPL.1).

11. Jonaidi Jafari N, Izadi M, Sarrafzadeh F, Heidari A, Ranjbar R, Saburi A. Hyponatremia Due to Pulmonary Tuberculosis: Review of 200 Cases. *Nephrourol Mon.* 2013;5(1):687–91.
12. Olalekan AW, Oluwaseun FA, Oladele HA-W, Akeem AD. Evaluation of electrolyte imbalance among tuberculosis patients receiving treatments in Southwestern Nigeria. *Alexandria J Med [Internet].* 2015;51(3):255–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajme.2014.10.003>.
13. Mrudula N, Patil L. Effect of antitubercular treatment on serum electrolyte and bicarbonate among pulmonary tuberculosis patients in tertiary care Hospital: An observational study. *Int J Clin Biochem Res.* 2019;6(1):41–4.
14. Hospital CRC, College SNM, Road PL, Pin R. Evaluation and comparison of serum electrolytes imbalance among patients with pulmonary tuberculosis, HIV, HIV co- infected with pulmonary tuberculosis & controls. *International Journal of Scientific Research.* 2017;(5):46–8.
15. Kardalas E, Paschou SA, Anagnostis P, Muscogiuri G, Siasos G, Vryonidou A. Hypokalemia: a clinical update. *Endocr Connect.* 2018;7(4):R135–46.
16. Pham PCT, Pham PAT, Pham S V., Pham PTT, Pham PMT, Pham PTT. Hypomagnesemia: A clinical perspective. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7:219–30.
17. Agrawal Y, Goyal V, Singh A, Lal S. Role of anaemia and magnesium levels at the initiation of tuberculosis therapy with sputum conversion among pulmonary tuberculosis patients. *J Clin Diagnostic Res.* 2017;11(6):BC01–4.
18. Rafi M, Verma BS, Cc D. The inverse correlation of serum Magnesium level with the stage of Pulmonary Tuberculosis. 2017;5:1131–6.
19. Basseto TP, Azzalis LA, Pereira EC, Junqueira VBC, Caputo LZ, Fonseca ALA, et al. Comparison between two methods of ionized calcium measurement in newborns. *J Bras Patol e Med Lab.* 2013;49(5):317–9.
20. Rohini K, Bhat S, Srikumar PS, Mahesh Kumar A. Assessment of serum calcium and phosphorus in pulmonary tuberculosis patients before, during and after chemotherapy. *Indian J Clin Biochem.* 2014;29(3):377–81.
21. Roussos A, Lagogianni I, Gonis A, Ilias I, Kazi D, Patsopoulos D, et al. Hypercalcaemia in Greek patients with tuberculosis before the initiation of anti-tuberculosis treatment. *Respir Med.* 2001;95(3):187–90.

22. Kumar DL. Indo American Journal of Pharmaceutical Research, 2013 ISSN NO: 2231-6876. Indo Am J Pharm Res. 2013;3(11):4–8.
23. Chandra TJ, Sowjanya M. Correlation between serum Calcium levels and smear grading among the pulmonary tuberculosis patients. J Microbiol Infect Dis. 2018;8(February 2017):19–22.
24. Edmund L, David J. Kidney function tests. In: Carl AB, Edward R, David E, editors. Tietz Textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4th ed. New Delhi: Elsevier Inc; 2006. pp. 797–808.
25. Banfi G, Del Fabbro M. Serum creatinine values in elite athletes competing in 8 different sports: Comparison with sedentary people [2]. Clin Chem. 2006;52(2):330–1.
26. Corbett JV. 7th Ed. 2008. Laboratory tests and diagnostic procedures with nursing diagnoses; pp. 90–107

Tabelas e Figuras

Tabela 1. Caracterização dos pacientes com tuberculose pulmonar segundo a estratificação da severidade das características de excreção de micobactéria, clínica e diagnóstico por imagem.

Severidade da tuberculose			n (%)	Estratificação da severidade para associação com os aspectos laboratoriais
	BAAR	Cultura		
Excreção de micobactéria	-	-	4 (17,39)	Negativo
	-	+	2 (8,70)	Positivo (+)
	+	- / +	10 (43,48)	
	++	- / +	3 (13,04)	Positivo (++)
	+++	- / +	4 (17,39)	
Sinais clínicos	Febre	Outros sintomas ¹		
	-	-	2 (8,70)	Assintomático
	-	+	8 (34,78)	Sem febre
	+	+	13 (56,52)	Com febre
Diagnóstico por imagem	Normal		0	
	Tuberculoma		5 (21,74)	Tuberculoma
	TB infiltrativa		14 (60,87)	TB infiltrativa
	Cavitação		4 (17,39)	Cavitação

¹Tosse, fadiga, sudorese noturna e perda de peso

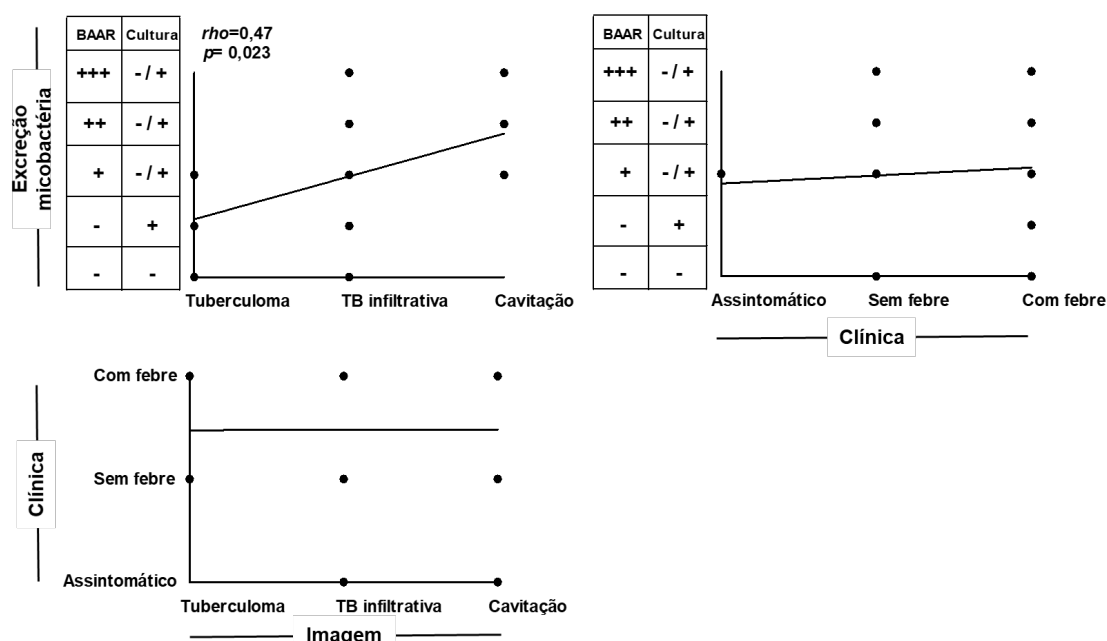


Figura 1. Correlação da severidade das características clínica, imagem e excreção de micobactéria de pacientes com tuberculose pulmonar. A correlação entre as variáveis foi realizada pelo teste de Spearman, e foi considerado significativo $p<0,05$.

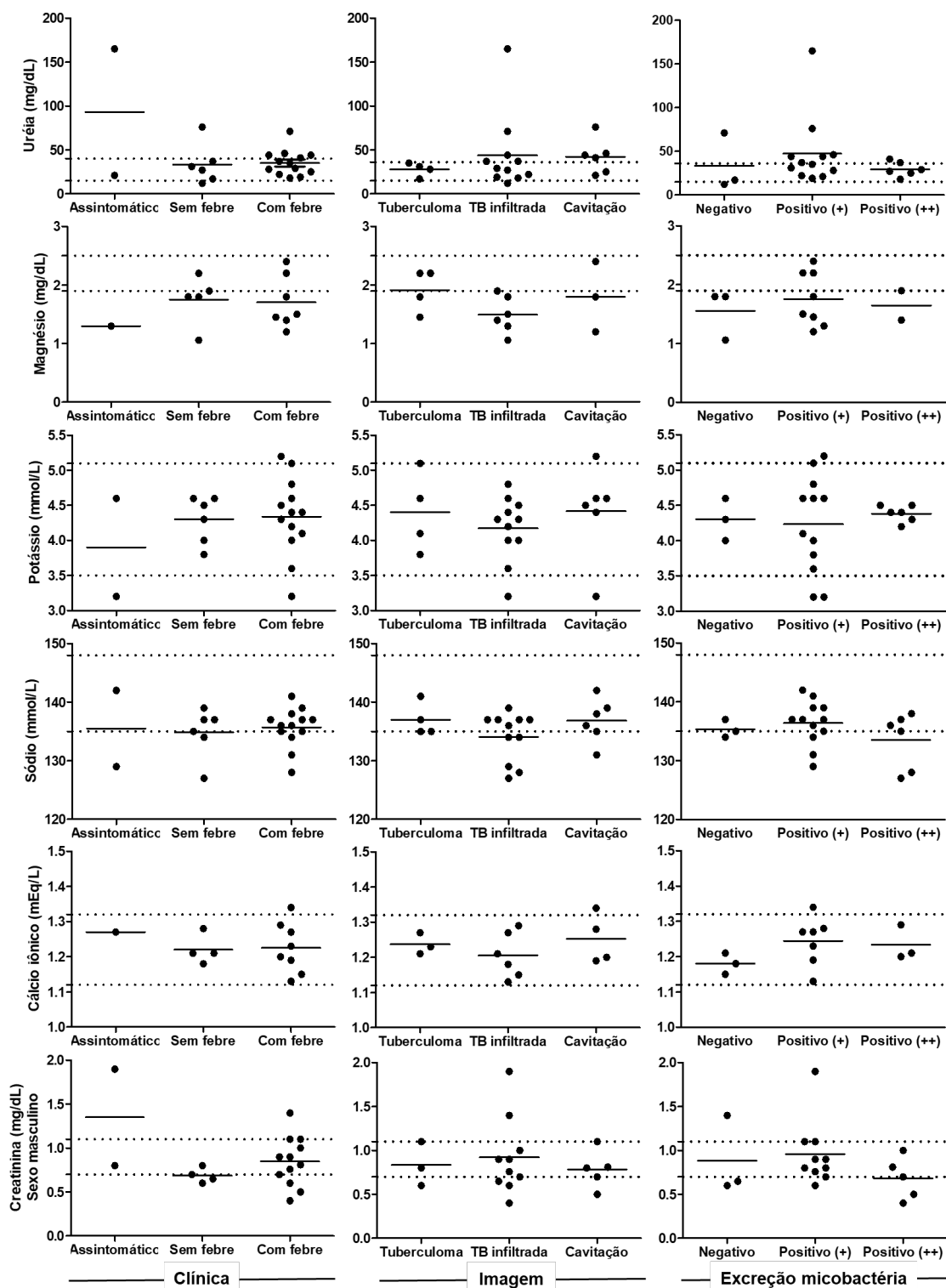


Figura 2. Avaliação bioquímica de pacientes com tuberculose pulmonar segundo a estratificação da severidade das características clínica, imagem e excreção de micobactéria. A comparação entre os diferentes grupos foi realizada pelo teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste de Dunn, e foi considerado significativo $p < 0,05$. A mediana para cada variável está representada e linhas pontilhadas representam os valores de referência de cada variável.

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP

UNOESTE - Universidade do Oeste Paulista

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

PPG - Programa de Pesquisa de Pós-Graduação
PEIC - Programa Especial de Iniciação Científica**Parecer Final**

Declaramos para os devidos fins que o Projeto de Pesquisa intitulado "POLIMORFISMO GÊNICO NOD2 (RS8057341): PAPEL NA SUSCEPTIBILIDADE, PRODUÇÃO DE NO E SEVERIDADE DA TUBERCULOSE.", cadastrado na Coordenadoria de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (CPDI) sob o número nº 4072 e tendo como participante(s) ANA PAULA BIADOLA (discente), ANDRE APARECIDO DOS SANTOS CORREA (discente), UALTER GUILHERME CIPRIANO ROSA (discente), FELIPE ANTONIO BASSOLI NEVES (discente), AIRTON LUCIO DA SILVA (discente), ELIANA PERESI LORDELO (orientador responsável), foi avaliado e APR. COM RECOMENDAÇÃO pelo COMITÊ ASSESSOR DE PESQUISA INSTITUCIONAL (CAPI) e COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP) da Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE de Presidente Prudente/SP.

Presidente Prudente, 3 de Setembro de 2018.



Prof. Dr. Air Rodrigues Garcia Jr.
Coordenador Científico da CPDI

Prof. Dr. Gisela Alborghetti Nai
Coordenadora do CEP - UNOESTE

UNOESTE - Universidade do Oeste Paulista

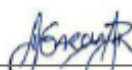
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

PEIC - Programa Especial de Iniciação Científica

Parecer Final

Declaramos para os devidos fins que o Projeto de Pesquisa intitulado "NÍVEIS DE ALBUMINA SÉRICA EM PACIENTES COM TUBERCULOSE E COINFECTADOS TUBERCULOSE/HIV DURANTE O TRATAMENTO ANTITUBERCULOSE.", cadastrado na Coordenadoria de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (CPDI) sob o número nº 4487 e tendo como participante(s) PAULO HENRIQUE GUILHERME BORGES (discente), GISLAINE DA SILVA RODRIGUES (discente), CHRISTLANE MARTINEZ HUNGARO (docente), ELIANA PERESI LORDELO (orientador responsável), foi avaliado e APROVADO pelo COMITÊ ASSESSOR DE PESQUISA INSTITUCIONAL (CAPI) e COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP) da Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE de Presidente Prudente/SP.

Presidente Prudente, 30 de Maio de 2018.



Prof. Dr. Jair Rodrigues Garcia Jr.
Coordenador Científico da CPDI



Prof. Dr. Gisela Alborghetti Nai
Coordenadora do CEP - UNOESTE