



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

CARLOS EDUARDO SCIOLI

**PERFIL PROTETOR DE ADIPONECTINA E IL-22 EM SERVIDORES
PENITENCIÁRIOS COM INFECÇÃO POR TUBERCULOSE LATENTE
INDEPENDENTE DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL**

Presidente Prudente - SP
2021



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

CARLOS EDUARDO SCIOLI

**PERFIL PROTETOR DE ADIPONECTINA E IL-22 EM SERVIDORES
PENITENCIÁRIOS COM INFECÇÃO POR TUBERCULOSE LATENTE
INDEPENDENTE DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL**

Dissertação apresentada a Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde. Área de concentração: Ciências da Saúde: Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Eliana Peresi Lordelo

Presidente Prudente - SP
2021

Catálogo na Publicação

616.995 Scioli, Carlos Eduardo
S418p Perfil protetor de adiponectina e IL-22 em servidores penitenciários com infecção por tuberculose latente independente do índice de massa corporal \ Carlos Eduardo Scioli ; orientadora Eliana Peresi Lordelo. – Presidente Prudente, 2021.
30 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente Prudente, SP, 2021.
Bibliografia.

1. Adipocina. 2. *Mycobacterium tuberculosis*. 3. Citocina. 4. Prisões. 5. Saúde Ocupacional. I. Lordelo, Eliana Peresi orient. II. Título.

Bibliotecária: Jakeline Margaret de Queiroz Ortega - CRB 8/6246

CARLOS EDUARDO SCIOLI

Perfil protetor de adiponectina e IL-22 em servidores penitenciários com infecção por tuberculose latente independente do índice de massa corporal

Dissertação apresentada a Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde. Área de concentração: Ciências da Saúde: Medicina.

Presidente Prudente, 16 de abril de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Eliana Peresi Lordelo
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente-SP

Prof. Dr. James Venturini
Universidade Federal do Mato Grosso do Sul
Campo Grande - MS

Profa. Dra. Thais Batista de Carvalho
Universidade do Oeste Paulista - Unoeste
Presidente Prudente – SP

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus por sempre nortear a minha vida. Aos meus pais e ao meu irmão pelo exemplo, incentivo, amor e carinho.

Aos meus amigos pela convivência, apoio e atenção nos momentos alegres e tristes.

AGRADECIMENTOS

A DEUS, por sempre ter erguido sua mão poderosa sobre minha vida e me ensinado a andar em seus caminhos nos momentos de luta e tribulação.

Aos meus pais, Geraldo e Mariza, meu irmão João Paulo, por sempre me ajudarem nos momentos mais difíceis, apoiarem minhas decisões e estarem presentes nesta caminhada.

A minha esposa, Belise, uma pessoa que Deus colocou na minha vida para caminhar comigo, me apoiando em tudo que faço.

Agradeço a minha orientadora pelo apoio, paciência e dedicação em todos os momentos de meu trabalho! Você foi fundamental nessa jornada! Meu muito obrigado!

Agradeço à todos que de forma direta ou indireta me auxiliaram nesta conquista!

“A maior recompensa para o trabalho de um homem não é o que ele ganha com isso, mas o que ele se torna com isso.”

John Ruskin

RESUMO

Perfil protetor de adiponectina e IL-22 em servidores penitenciários com infecção por tuberculose latente independente do índice de massa corporal

A tuberculose é considerada um problema de saúde mundial de difícil controle, apesar das estratégias de combate à doença. Estima-se que 1,7 bilhão de pessoas estejam infectadas pelo *Mycobacterium tuberculosis*, correndo o risco de desenvolver a doença ativa. **Objetivo:** foi avaliar os níveis de adiponectina e IL-22 de servidores de uma unidade prisional e sua associação com a ILTB e o IMC. **Materiais e Métodos:** Para tanto, foram estudados servidores penitenciários (n=40), divididos em: 20 ILTB (+), com IMC normal (n=5), sobrepeso (n=6) e obeso (n=9); 20 ILTB (-), pareados conforme o IMC do grupo ILTB (+). Para avaliação da infecção de tuberculose latente foi realizado o teste de quantificação de IFN- γ (QFT-Plus). A caracterização da população do estudo e avaliação dos fatores de risco para a ILTB foi realizada através de questionário. O IMC foi calculado através do peso e altura (Kg/m²). A adiponectina e IL-22 foram dosadas pela técnica de ELISA. **Resultados:** Dentre os 40 servidores penitenciários estudados, 28 (70%) eram do sexo masculino, com média de idade de 44,9 anos (mínimo 20 e máximo 60 anos). A faixa de idade predominante dos participantes foi de 40 a 49 anos (50%). Dentre os fatores de maior risco para a ILTB, a maioria tinha um tempo de serviço maior que 21 anos (52,5%) com contato com a PPL (80%) e relataram o consumo de álcool (65%). As dosagens pertencentes ao grupo ILTB (-) apresentou maiores níveis de adiponectina em relação ao grupo ILTB (+) ($p=0,0326$). Quando foi analisado os níveis de IL-22, foi observado que o grupo ILTB (+) apresentou maiores níveis em relação ao grupo ILTB (-) ($p=0,0119$). O IMC não apresentou influência sobre os níveis de adiponectina ou de IL-22, em associação ou não com a ILTB. Para esclarecer uma possível associação entre a adipocina, a IL-22 e o IMC com o IFN- γ , foram analisadas correlações entre os níveis de adipocina, IL-22 e o IMC e a produção de IFN- γ dos tubos do QFT-Plus, Nil (controle negativo), TB1 (resposta de TCD4⁺), TB2 (resposta de TCD4⁺ e TCD8⁺) e Mitogen (controle positivo). A adipocina apresentou uma correlação positiva moderada com o IFN- γ do tubo Mitogen ($\rho=0,5565$; $p=0,0002$). A IL-22 apresentou correlação positiva fraca com o IFN- γ do tubo TB1 ($\rho=0,3748$; $p=0,0172$), uma correlação positiva moderada como o IFN- γ do TB2 ($\rho=0,4201$; $p=0,0070$), e uma correlação negativa fraca com o IFN- γ do tubo Mitogen ($\rho=-0,3631$; $p=0,0213$). Não foi observada nenhuma correlação entre o IMC e o IFN- γ dos tubos do QFT-Plus. **Conclusão:** que servidores penitenciários com ILTB apresentam baixos níveis de adiponectina e elevados níveis de IL-22, independente do seu IMC, perfil que sugere a ativação de macrófagos para a manutenção do granuloma e proteção da evolução da ILTB para a doença ativa.

Palavras-chave: Adipocina; Citocina; *Mycobacterium tuberculosis*; Prisões; Saúde Ocupacional.

ABSTRACT

Protective profile of adiponectin and IL-22 in prison staff with latent tuberculosis infection is independent of body mass index

Tuberculosis is considered a global health problem that is difficult to control, despite strategies to combat the disease. It is estimated that 1.7 billion people are infected with *Mycobacterium tuberculosis*, at the risk of developing the active disease. **Objective:** to evaluate the levels of adiponectin and IL-22 of servers in a prison unit and their association with ILTB and BMI. **Materials and Methods:** For that purpose, prison staff (n = 40) were studied, divided into: 20 ILTB (+), with normal BMI (n = 5), overweight (n = 6) and obese (n = 9); 20 ILTB (-), paired according to the BMI of the ILTB (+) group. To assess latent tuberculosis infection, the IFN- γ quantification test (QFT-Plus) was performed. The characterization of the study population and assessment of risk factors for ILTB was carried out through a questionnaire. BMI was calculated using weight and height (Kg / m²). Adiponectin and IL-22 were measured using the ELISA technique. **Results:** Among the 40-prison staff studied, 28 (70%) were male, with an average age of 44.9 years (minimum 20 and maximum 60 years). The predominant age range of the participants was 40 to 49 years (50%). Among the risk factors for ILTB, the majority had a service time greater than 21 years (52.5%) with contact with the PPL (80%) and reported alcohol consumption (65%). Dosages belonging to the ILTB (-) group showed higher levels of adiponectin compared to the ILTB (+) group (p = 0.0326). When IL-22 levels were analyzed, it was observed that the ILTB (+) group had higher levels compared to the ILTB (-) group (p = 0.0119). BMI had no influence on adiponectin or IL-22 levels, in association or not with ILTB. To clarify a possible association between adipokine, IL-22 and BMI with IFN- γ , correlations between levels of adipokine, IL-22 and BMI and the production of IFN- γ in the QFT-Plus tubes were analyzed, Nil (negative control), TB1 (TCD4 + response), TB2 (TCD4 + and TCD8 + response) and Mitogen (positive control). Adipokine showed a moderate positive correlation with the IFN- γ of the Mitogen tube (rho = 0.5565; p = 0.0002). IL-22 showed a weak positive correlation with TBN tube IFN- γ (rho = 0.3748; p = 0.0172), a moderate positive correlation with TB2 IFN- γ (rho = 0.4201; p = 0.0070), and a weak negative correlation with the IFN- γ of the Mitogen tube (rho = -0.3631; p = 0.0213). No correlation was observed between the BMI and the IFN- γ of the QFT-Plus tubes. **Conclusion:** that prison staff with ILTB have low levels of adiponectin and high levels of IL-22, regardless of their BMI, a profile that suggests the activation of macrophages to maintain granuloma and protect the evolution of ILTB to active disease.

Keywords: Adipokine; Cytokine; *Mycobacterium tuberculosis*; Prisons; Occupational Health.

LISTA DE SIGLAS

BCG	Bacilo de Calmette e Guérin
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática
IFN- γ	Interferon gama
IL-6	Interleucina seis
IL-10	Interleucina dez
IL-22	Interleucina vinte e dois
ILTB	Infecção Latente da Tuberculose
ILTB (-)	Infecção Latente da Tuberculose negativa
ILTB (+)	Infecção Latente da Tuberculose positiva
IMC	Índice de Massa Corporal
Kg/m ²	kilograma por metroquadrado
OMS	Organização Mundial de Saúde
QFT-plus	Teste QuantiFERON [®] -TB Gold
PPL	População privada de liberdade
TB	Tuberculose
TB1	Tubo número um
TB2	Tubo número dois
TCD4	Linfócito T auxiliar
TCD8	Linfócito T citotóxico
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Níveis de adiponectina (A, B e C) e IL-22 (D, E e F) de servidores penitenciários, distribuídos conforme a infecção de tuberculose latente (ILTB) [ausência (-) ou presença (+)], a classificação segundo o índice de massa corporal [IMC (normal, sobrepeso e obeso)] e a associação ILTB/IMC..... 21
- Figura 2 - Correlação entre os níveis de adiponectina e IL-22 (A), adiponectina e índice de massa corporal (IMC) (B) e IL-22 e IMC (C) de servidores penitenciários..... 21
- Figura 3 - Correlação dos níveis de adiponectina (A, B, C e D), IL-22 (E, F, G e H) e o índice de massa corporal (IMC) (I, J, K, L) com os níveis de IFN- γ do teste QFT-Plus (Nil, TB1, TB2 e Mitogen) de servidores penitenciários..... 23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Descrição da população de estudo e análise univariável de fatores de risco para a infecção de tuberculose latente (ILTB)	20
--	----

SUMÁRIO

Artigo: Perfil protetor de adiponectina e IL-22 em servidores penitenciários com infecção por tuberculose latente independente do índice de massa corporal		13
1	Introdução	15
2	Material e métodos	16
2.1	<i>População do estudo</i>	16
2.2	<i>Diagnóstico da infecção de tuberculose latente (ILTB)</i>	17
2.3	<i>Parâmetros antropométricos</i>	17
2.4	<i>Marcadores inflamatórios</i>	17
2.5	<i>Análise estatística</i>	17
3	Resultados	18
3.1	<i>Características demográficas, fatores de risco e ILTB</i>	18
3.2	<i>Níveis séricos de adiponectina e IL-22</i>	18
3.3	<i>Correlação entre os níveis de adiponectina, IL-22 e o IMC</i>	19
3.4	<i>Correlação entre os níveis de adiponectina, IL-22 e o IMC com os níveis de IFN-γ</i>	22
4	Discussão	23
	Referências	26
	ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	29
	ANEXO B – Normas da Revista ACTA TROPICA	30

Artigo: Perfil protetor de adiponectina e IL-22 em servidores penitenciários com infecção por tuberculose latente independe do índice de massa corporal

Carlos Eduardo Scioli¹, Fernando Nunes Gavioli Boni², Amanda Aparecida Silva de Aguiar¹, Eliana Peresi-Lordelo¹⁻²

¹Curso de Mestrado em Ciências da Saúde - Universidade do Oeste Paulista/UNOESTE, Presidente Prudente, SP, Brasil

²Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade do Oeste Paulista/UNOESTE, Presidente Prudente, SP, Brasil

Autor correspondente: Prof^a. Dra. Eliana Peresi - Lordelo

Faculdade Ciências da Saúde - Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE)

Rua José Bongiovani, 700 - Cidade Universitária, Presidente Prudente - SP, Brasil

CEP: 19050-920. Email: elianaperesi@unoeste.br

O trabalho está apresentado sob a forma de artigo, segundo as normas do periódico o qual será submetido: **ACTA TROPICA**; Fator de impacto: **2.555**; Classificação Qualis 2020 **A1**.

Resumo

Ainda não está claro como alguns fatores influenciam a infecção por tuberculose latente (ILTB) ou o desenvolvimento da forma ativa da doença, dentre estes, podemos citar as alterações no índice de massa corporal (IMC). O bacilo é capaz de infectar adipócitos, que, em associação com células imunes do tecido adiposo, produzem adipocinas e citocinas, como a adiponectina e IL-22, respectivamente, que contribuem para a sinalização da resposta imune do organismo. Desta forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar os níveis de adiponectina e IL-22 de servidores de uma unidade prisional e sua associação com a ILTB e o IMC. Para tanto, foram estudados servidores penitenciários (n=40), divididos em: 20 ILTB (+), com IMC normal (n=5), sobrepeso (n=6) e obeso (n=9); 20 ILTB (-), pareados conforme o IMC do grupo ILTB (+). Para avaliação da infecção de tuberculose latente foi realizado o teste de quantificação de IFN- γ (QFT-Plus). A caracterização da população do estudo e avaliação dos fatores de risco para a ILTB foi realizada através de questionário. O IMC foi calculado através do peso e altura (Kg/m^2). A adiponectina e IL-22 foram dosadas pela técnica de ELISA. Nossos resultados demonstraram que o grupo ILTB (-) apresentou maiores níveis de adiponectina em relação ao grupo ILTB (+) ($p=0,0326$). Quanto à IL-22, foi observado que o grupo ILTB (+) apresentou maiores níveis em relação ao grupo ILTB (-) ($p=0,0119$). Somente a IL-22 apresentou correlação com o IFN- γ dos tubos antígenos específicos TB1 ($\rho=0,3748$; $p=0,0172$) e TB2 ($\rho=0,4201$; $p=0,0070$) do teste QFT-Plus. Concluímos que servidores penitenciários com ILTB apresentam baixos níveis de adiponectina e elevados níveis de IL-22, independente do seu IMC, perfil que sugere a ativação de macrófagos para a manutenção do granuloma e proteção da evolução da ILTB para a doença ativa.

Palavras-Chave: Adipocina, Citocina, *Mycobacterium tuberculosis*, Prisões, Saúde Ocupacional

1. Introdução

A tuberculose (TB) é considerada um problema de saúde mundial de difícil controle, apesar das estratégias de combate à doença. Estima-se que 1,7 bilhão de pessoas estejam infectadas pelo *Mycobacterium tuberculosis*, correndo o risco de desenvolver a doença ativa (WHO, 2019). Os servidores penitenciários são uma população de risco para a aquisição da infecção latente da tuberculose (ILT) ou a forma ativa da doença, principalmente devido o contato com a população privada de liberdade (PPL), a qual há relatos de maiores taxas de casos ativos em comparação com a população geral. (Nogueira et al., 2018)

Ainda não está claro como alguns fatores influenciam a permanência do estágio de latência do bacilo ou do desenvolvimento da forma ativa da doença, dentre estes fatores, podemos citar as alterações no índice de massa corporal (IMC) (Philips et al., 2017). O sobrepeso e a obesidade predispoem a comorbidades, como doenças metabólicas (Audi et al., 2016), que interferem no equilíbrio do sistema imune para a contenção do bacilo no granuloma (Bonato et al., 2004). Entretanto, alguns estudos demonstraram que o sobrepeso e a obesidade estavam associados ao baixo risco de TB ativa em adultos, demonstrando que esta relação IMC/TB ainda é controversa. (Yen et al., 2017; Cegielski et al., 2012)

Foi reportado que o *M. tuberculosis* é capaz de infectar adipócitos, constituindo um nicho importante para a ILT, devido à vida útil desta célula ser de oito anos ou mais (Sun et al., 2011). O tecido adiposo, além dos adipócitos, contém diversas células imunes, que contribuem para a sinalização da resposta imune do organismo através da produção de adipocinas, como a adiponectina, e citocinas, como TNF- α , IL-6, IL-10 e IL-22 (Ayyappan et al., 2018). Desta forma, para melhor elucidar os fatores associados à ILT e possível influência para a conversão da

doença ativa, o objetivo do presente estudo foi avaliar os níveis de adiponectina e IL-22 de servidores de uma unidade prisional e sua associação com a ILTB e o IMC.

2. Material e métodos

2.1. População do estudo

Foram estudados servidores penitenciários, BCG vacinados e sem histórico prévio de TB, da Unidade Penitenciária de Junqueirópolis, localizada na Região Oeste do Estado de São Paulo/Brasil, no período de agosto a dezembro de 2019. Dentre os 87 servidores penitenciários investigados, 29 (33,33%) foram diagnosticados com ILTB (+). Dentre os indivíduos ILTB (+), 20 foram selecionados para participar do presente estudo, baseado na classificação do seu IMC, distribuídos em normal (n=5), sobrepeso (n=6) e obeso (n=9). Como controle, foram estudados 20 servidores penitenciários ILTB (-), pareados com o grupo ILTB (+) conforme o IMC.

Os participantes foram entrevistados com um questionário com perguntas estruturadas, para a sua caracterização (idade, sexo, estado civil, religião, escolaridade e condição socioeconômica) (ABEP, 2015) e para a avaliação de fatores de risco para a ILTB, como o tempo de serviço, contato com PPL e o uso de tabaco e álcool (WHO, 2011).

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 Universidade do Oeste Paulista (CAAE:96620518.7.0000.5515) e está de acordo com a Declaração de Helsinki de 1964.

2.2. Diagnóstico da infecção de tuberculose latente (ILTB)

Para avaliação da TB latente foi utilizado o teste IGRA QuantiFERON®-TB Gold Plus in Tube test (QFT-Plus; Qiagen, Germany). Para a realização do teste, são coletados 4 tubos para a dosagem dos níveis de IFN- γ pela técnica de ELISA: Nil (controle negativo), TB1 (resposta antígeno específica de TCD4⁺), TB2 (resposta antígeno específica de TCD4⁺ e TCD8⁺) e Mitogen (controle positivo). A interpretação dos resultados foi realizada conforme as normas do fabricante.

2.3. Parâmetros antropométricos

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado utilizando o peso corporal e a altura (Kg/m²), segundo as diretrizes da OMS. Um IMC normal foi definido como 18-24,9 kg/m², sobrepeso como ≥ 25 kg/m², e obesidade como ≥ 30 kg/m².

2.4. Marcadores inflamatórios

Os níveis de adiponectina (Invitrogen; Austria) e de IL-22 (Abokine; China) foram dosados através da técnica de ELISA, segundo as normas do fabricante. O limite mínimo de detecção da adiponectina foi de 100 pg/mL e da IL-22 < 8 pg/mL. Todas as amostras foram analisadas em duplicata.

2.5. Análise estatística

A associação entre as características e fatores de risco da população de estudo com os grupos ILTB (-) e ILTB (+) foi analisada pelo teste exato de Fisher. A

comparação entre os grupos ILTB (-) e ILTB (+) foi analisada pelo teste de Mann-Whitney. A comparação entre os grupos segundo o IMC foi analisada pelo teste de Kruskal-Wallis. A correlação entre as diferentes variáveis foi analisada pelo teste de Spearman. Foram considerados significativos resultados com $p < 0,05$.

3. Resultados

3.1. Características demográficas, fatores de risco e ILTB

Dentre os 40 servidores penitenciários estudados, 28 (70%) eram do sexo masculino, com média de idade de 44,9 anos (mínimo 20 e máximo 60 anos). A faixa de idade predominante dos participantes foi de 40 a 49 anos (50%). Dentre os fatores de maior risco para a ILTB, a maioria tinha um tempo de serviço maior que 21 anos (52,5%) com contato com a PPL (80%) e relataram o consumo de álcool (65%). Entretanto, nenhuma das características demonstrou relação significativa com a ILTB, demonstrando uma heterogeneidade entre os grupos ILTB (-) e (+) estudados (Tabela 1).

3.2. Níveis séricos de adiponectina e IL-22

O grupo ILTB (-) apresentou maiores níveis de adiponectina em relação ao grupo ILTB (+) ($p = 0,0326$). Quando analisamos os níveis de IL-22, observamos que o grupo ILTB (+) apresentou maiores níveis em relação ao grupo ILTB (-) ($p = 0,0119$). O IMC não apresentou influência sobre os níveis de adiponectina ou de IL-22, em associação ou não com a ILTB (Fig. 1).

3.3. Correlação entre os níveis de adiponectina, IL-22 e o IMC

Não houve correlação significativa entre os níveis de adiponectina e IL-22, apesar de apresentar uma tendência negativa ($p = 0,0716$). A correlação entre a adiponectina e o IMC, assim como a da IL-22 com o IMC não foram significativas, com o valor de rho próximo de zero para ambas as análises (Fig. 2).

Tabela 1. Descrição da população de estudo e análise univariável de fatores de risco para a infecção de tuberculose latente (ILTB).

Característica	Total (n=40)		ILTB (-) (n=20)		ILTB (+) (n=20)		p
	n	%	n	%	n	%	
Sexo							
Masculino	28	70%	12	60%	16	80%	-
Feminino	12	30%	8	40%	4	20%	0,30
Faixa etária em anos							
18 a 29	3	7,5%	1	5%	2	10%	-
30 a 39	4	10%	1	5%	3	15%	>0,99
40 a 49	20	50%	11	55%	9	45%	0,59
50 a 60	13	32,5%	7	35%	6	30%	>0,99
Tempo de Serviço (anos)							
0 a 10	10	25%	7	35%	3	15%	-
11 a 20	9	22,5%	5	25%	4	20%	0,65
>21	21	52,5%	8	40%	13	65%	0,14
Contato PPL							
Sim	32	80%	14	70%	18	90%	-
Não	8	20%	6	30%	2	10%	0,24
Nível de Instrução							
Ensino Fundamental	3	7,5%	2	10%	1	5%	-
Ensino Médio	14	35%	8	40%	6	30%	>0,99
Ensino Superior	23	57,5%	10	50%	13	65%	0,58
Cor ou Raça							
Branco	28	70%	15	75%	13	65%	-
Pardo/Preto/Outro	12	30%	5	25%	7	35%	0,73
Nível Socioeconômico							
A	4	10%	2	10%	2	10%	-
B	30	75%	14	70%	16	80%	0,61
C	6	15%	4	20%	2	10%	0,58
Uso de Tabaco							
Sim	1	2,5%	0	0%	1	5%	-
Não	39	97,5%	20	100%	19	95%	>0,99
Uso de Álcool							
Sim	26	65%	13	65%	13	65%	-
Não	14	35%	7	35%	7	35%	>0,99

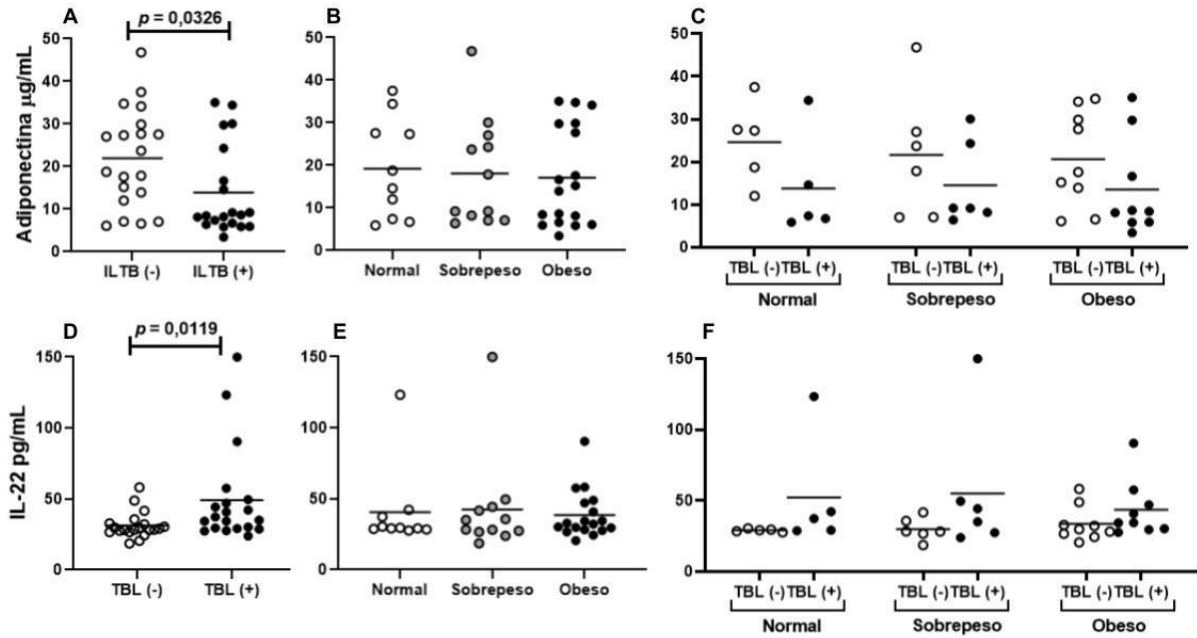


Fig. 1. Níveis de adiponectina (A, B e C) e IL-22 (D, E e F) de servidores penitenciários, distribuídos conforme a infecção de tuberculose latente (ILTB) [ausência (-) ou presença (+)], a classificação segundo o índice de massa corporal [IMC (normal, sobrepeso e obeso)] e a associação ILTB/IMC. Barras horizontais representam a média de cada grupo.

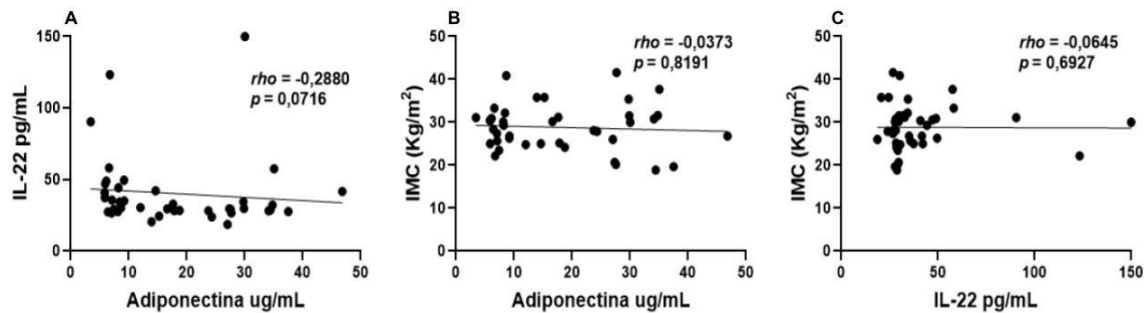


Fig. 2. Correlação entre os níveis de adiponectina e IL-22 (A), adiponectina e índice de massa corporal (IMC) (B) e IL-22 e IMC (C) de servidores penitenciários.

3.4. Correlação entre os níveis de adiponectina, IL-22 e o IMC com os níveis de IFN- γ

Para esclarecer uma possível associação entre a adiponectina, a IL-22 e o IMC com o IFN- γ , foram analisadas correlações entre os níveis de adiponectina, IL-22 e o IMC e a produção de IFN- γ dos tubos do QFT-Plus (Nil, TB1, TB2 e Mitogen). A adiponectina apresentou uma correlação positiva moderada com o IFN- γ do tubo Mitogen ($\rho = 0,5565$; $p = 0,0002$). A IL-22 apresentou correlação positiva fraca com o IFN- γ do tubo TB1 ($\rho = 0,3748$; $p = 0,0172$), uma correlação positiva moderada como o IFN- γ do TB2 ($\rho = 0,4201$; $p = 0,0070$), e uma correlação negativa fraca com o IFN- γ do tubo Mitogen ($\rho = -0,3631$; $p=0,0213$). Não foi observada nenhuma correlação entre o IMC e o IFN- γ dos tubos do QFT-Plus (Fig. 3).

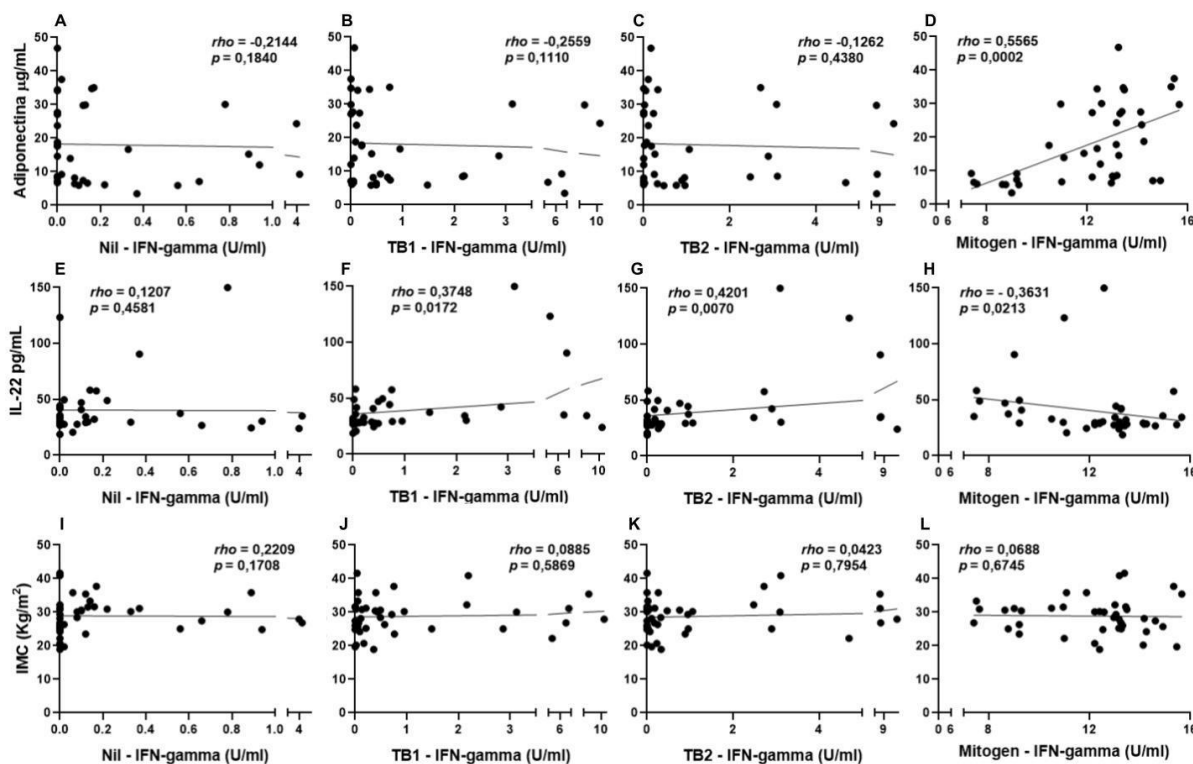


Fig. 3. Correlação dos níveis de adiponectina (A, B, C e D), IL-22 (E, F, G e H) e o índice de massa corporal (IMC) (I, J, K, L) com os níveis de IFN- γ do teste QFT-Plus (Nil, TB1, TB2 e Mitogen) de servidores penitenciários.

4. Discussão

Segundo a OMS, cerca de 5 a 15% dos indivíduos com ILTB irão evoluir para a TB ativa durante sua vida, fato associado a fatores de risco que interferem na resposta imune para a contenção do bacilo (WHO, 2019). Para melhor compreender esta questão, o presente estudo investigou os níveis séricos de adiponectina e IL-22 e sua relação com a ILTB e o IMC de servidores de uma unidade prisional.

A adiponectina é uma adipocina com propriedades pró e anti-inflamatórias, atuando na modulação da resposta imune, como demonstrado por estudo experimental com camundongos infectados com *M. tuberculosis*. Foi observado que um aumento de adiponectina estava associado a um perfil anti-inflamatório,

enquanto níveis baixos desta adipocina resultaram em um menor grau pró-inflamatório no tecido adiposo dos animais (Ayyappan et al., 2019).

Nossos resultados demonstraram que indivíduos sem ILTB apresentaram níveis de adiponectina significativamente mais elevados em relação aos com ILTB. Outros autores, que também avaliaram a ILTB através do teste QFT-Plus, não encontraram diferença nos níveis de adiponectina ao compararem ambos os grupos (Moideen et al., 2018; Keicho et al., 2012). Entretanto, estudo que avaliou a ILTB através da prova da tuberculina, verificou que o grupo com ILTB apresentou níveis mais elevados desta adipocina em relação aos indivíduos sem ILTB (Gamal e Elnemr, 2015). Os resultados discordantes dos parâmetros avaliados com outros estudos podem ser reflexos dos gêneros ou etnias das populações estudadas, além de fatores associados à cepa de *M. tuberculosis* prevalente nas respectivas coortes de cada estudo (Moideen et al., 2018).

Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento da TB ativa, a desnutrição é um dos mais bem associados (Cegielski e McMurray, 2004). Estudo que avaliou indivíduos com ILTB reportou a associação de baixo IMC com a diminuição de citocinas inflamatórias plasmáticas e após estímulo com antígenos micobacterianos específicos (QFT-Plus), concluindo que estes indivíduos apresentavam maior risco para a ativação da doença (Anuradha et al., 2016). No presente estudo não foi verificada a associação do IMC com os marcadores inflamatórios avaliados (adiponectina e IL-22), entretanto, nenhum participante apresentou IMC abaixo do normal e apenas dois indivíduos classificados com obesidade grau III (IMC >40).

O papel da IL-22 na TB ainda não é totalmente compreendido, mas existem evidências que esta citocina apresenta um papel protetor, ativando a atividade microbicida dos macrófagos e atuando na manutenção da integridade do epitélio

pulmonar (Ronacher et al., 2018). Foi demonstrado que indivíduos com ILTB que não progridem para a doença ativa apresentam uma maior frequência de células TCD4⁺ antígeno específicas produtoras de IL-22 em relação à pacientes com TB, demonstrando um papel protetor desta citocina na ativação da doença (Cowan et al., 2012). Este fato corrobora com os resultados do presente estudo, nos quais, indivíduos com ILTB apresentaram níveis significativamente maiores de IL-22 em relação aos indivíduos sem ILTB. Outro estudo, entretanto, não observou diferença nos níveis de IL-22 entre os indivíduos QFT-Plus positivos e negativos (Stephanie et al., 2020). Estas divergências, também, podem estar associadas às diferenças populacionais e de cepas avaliadas nos estudos (Ronacher et al. 2018).

No presente estudo não houve correlação dos níveis de IFN- γ antígeno específico com os níveis de adiponectina, fato também observado por estudo realizado no Vietnã, utilizando a versão anterior do kit QFT-Plus, com apenas um tubo com estimulação antígeno específica (Keicho et al., 2012). Os níveis de IL-22 dos servidores penitenciários demonstraram correlação positiva significativa com os níveis de IFN- γ antígeno específico, fato que demonstra um aumento da estimulação de células Th22 e Th1, perfis inflamatórios que estão associados com a ativação da atividade microbicida dos macrófagos, colaborando para a manutenção do granuloma e proteção da progressão da ILTB para a doença ativa (Ronacher et al., 2018; Treerat et al., 2017).

O presente estudo apresenta como limitações não possuir servidores penitenciários com o IMC abaixo do normal e poucos indivíduos com o grau de obesidade elevado. Além disso, não foi possível realizar a dosagem de IL-22 dos tubos do teste QFT-Plus, assim como a avaliação de outros marcadores inflamatórios.

Concluimos que servidores penitenciários com ILTB apresentam baixos níveis de adiponectina e elevados níveis de IL-22, independente do seu IMC, perfil que sugere a ativação de macrófagos para a manutenção do granuloma e proteção da evolução da ILTB para a doença ativa. Desta forma, outros estudos são necessários para um melhor esclarecimento da associação ILTB/IMC.

Declaração de conflito de interesses

Não há.

Agradecimentos

À Associação Prudentina de Educação e Cultura – APEC pelo apoio financeiro.

Referências

- Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (Abep), 2015. Critério de Classificação Econômica Brasil (Adaptado ABEP 2015/2016). <http://www.abep.org/criterio-brasil>. (accessed 09 jan. 2020).
- Anuradha, R., Munisankar, S., Bhootra, Y., Kumar, N.P., Dolla, C., Kumaran, P., Babu, S., 2016. Coexistent malnutrition is associated with perturbations in systemic and antigen-specific cytokine responses in latent tuberculosis infection. *Clin Vaccine Immunol.* 23:339 –345. <https://doi.org/10.1128/CVI.00009-16>.
- Audi, C.A.F., Santiago, S.M., Andrade, M.G.G., Francisco, P.M.S.B., 2016. Risk factors for cardiovascular disease in prison institution staff: a cross-sectional study. *Epidemiol. Serv. Saúde.* 25(2):301-310. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742016000200009>.
- Ayyappan, J.P., Vinnard, C., Subbian, S., Andnagajyoyhi, J.F., 2018. Adipose tissue regulates pulmonary pathology during TB infection. *mBio.* 10(2):1-16. <https://doi.org/10.1128/mBio.02771-18>.
- Bonato, V.L., Gonçalves, E.D., Soares, E.G., Santos Junior, R.R., Sartori, A., Coelho-Castelo, A.A., Silva, C.L., 2004. Immune regulatory effect of pHSP65

DNA therapy in pulmonary tuberculosis: activation of CD8+ cells, interferon-gamma recovery and reduction of lung injury. *Immunology*. 113(1):130-8. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2012007500148>.

Cegielski, J.P., McMurray, D.N., 2004. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. *Int J Tuberc Lung Dis*. 8:286 –298.

Cegielski, JP., Arab, L., Cornoni-Huntley, J., 2012. Nutritional risk factors for tuberculosis among adults in the United States, 1971-1992. *Am J Epidemiol*. 176: 409-422.

Cowan, J., Pandey, S., Fillion, L.G., Angel, J.B., Kumar, A., Cameron, D.W., 2012. Comparison of interferon-gamma-, interleukin (IL)-17- and IL-22-expressing CD4 T cells, IL-22-expressing granulocytes and proinflammatory cytokines during latent and active tuberculosis infection. *Clin Exp Immunol*. 167:317–29. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04520.x>.

Gamal, M. Elnemr, M.A., Elnashar, N.M.Elmargoushy; Nihad, A.E, Mohamed, A.E., 2015. Adiponectin Levels as a Marker of Inflammation in Pulmonary Tuberculosis. *The Egyptian Journal of Hospital Medicini*. 29(1):208-21. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2017.10.008>.

Keicho, N., Matsushita, I., Tanaka, T., Shimbo, T., Hang, N.T., Sakaruda, S., Kobayashi, N., Hijikata, M., Thuong, P.H., & Lien, L.T. 2012. Circulating levels of adiponectin, leptin, fetuin-A and retinol-binding protein in patients with tuberculosis: markers of metabolism and inflammation. *PLoS ONE* 7(6):1-8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038703>.

Moideen, K., Kumar, N.P., Nair, D. Vaithilingam V Banurekha, Subash Babu., 2018. Altered Systemic Adipokine Levels in Pulmonary Tuberculosis and Changes following Treatment. *Am J Trop Med Hyg*. ;99(4):875-880. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0206>.

Nogueira, P.A., Abrahão, R.M.C.M., Galesi, V.M.N., López, R.V.M., 2018. Tuberculosis and latent infection in employees of different prison units types. *Rev Saude Publica*. 52:13. <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2018052007>.

Philips, L., Visser, J., Niel, D., Blaauw, R., 2017. The association between tuberculosis and the development of insulin resistance in adults with pulmonary tuberculosis in the Western sub-district of the Cape Metropole region, South Africa: a combined cross-sectional, cohort study. *BMC infectious diseases*. 17(1):570. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2657-5>.

Ronacher, K., Sinha, R., Cestari, M., 2018. IL-22: An Underestimated Player in Natural Resistance to Tuberculosis? *Front. Immunol*. 9:2209-2216. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02209>.

Stephanie, LaVergne, M.D.A., Umlauf, A.M.S., McCutchan, A.M.D.A., Heaton, R., Constance, B., Nagalingeswaran, M.B.B.S., Ajay, R., Bharti, M.D.A., 2020.

Impact of Latent Tuberculosis Infection on Neurocognitive Functioning and Inflammation in HIV-Infected and Uninfected South Indians. *J. Acquir Immune Defic Syndr.* 84:430–436. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002368>.

Sun, K., Kusminski, C. M., Scherer, P.E., 2011. Adipose tissue remodeling and obesity. *Journal of Clinical Investigation.* 121(6): 2094–101. <https://doi.org/10.1172/JCI45887>.

Treerat., P., Prince, O., Cruz-Lagunas, A., Muñoz-Torrico, M., Salazar-Lezama, M.A., Selman, M., Fallert-Junecko, B., Reinhardt, T.A., Alcorn, J.F., Kaushal, D., Zuñiga, J. 2017. Rangel-Moreno, J., Kolls, J.K., Khader, S.A., 2017. Novel role for IL-22 in protection during chronic *Mycobacterium tuberculosis* HN878 infection. *Mucosal Immunol.* 10(4):1069-1081. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.15>.

Yen, Y.F., Hu, H.Y., Lee, Y.L., Ku, P.W., Lin, I.F., Chu, D., Lai, Y.J., 2017. Obesity/overweight reduces the risk of active tuberculosis: A nationwide population-based cohort study in Taiwan. *International Journal of Obesity.* 41(6):971-975. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.64>

World Health Organization (WHO), 2019. Global tuberculosis report 2019. World Health Organization Press. : https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. (accessed: 09 jan. 2020).

World Health Organization (WHO), 2011. The ASSIST Project - Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test. World Health Organization Press. https://www.who.int/substance_abuse/activities/assist_portuguese.pdf?ua=1 (accessed 09 jan. 2020).

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

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 "PREVALÊNCIA DA TUBERCULOSE LATENTE E DE FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DA TUBERCULOSE ATIVA EM SERVIDORES DE UMA UNIDADE PRISIONAL DO OESTE PAULISTA.", cadastrado na Coordenadoria de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (CPDI) sob o número nº 4892 e tendo como participante(s) AMANDA APARECIDA SILVA DE AGUIAR (discente), FERNANDO NUNES GAVIOLI BONI (discente), 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, 9 de Novembro de 2018.



Prof. D. Lair Rodrigues Garcia Jr.
Coordenador Científico da CPDI



Profª Drª Gisele Alborghetti Nai
Coordenadora do CEP - UNOESTE

ANEXO B – Normas da Revista *ACTA TROPICA*

NEW SUBMISSIONS

Submission to this journal proceeds totally online and you will be guided stepwise through the creation and uploading of your files. The system automatically converts your files to a single PDF file, which is used in the peer-review process.

As part of the Your Paper Your Way service, you may choose to submit your manuscript as a single file to be used in the refereeing process. This can be a PDF file or a Word document, in any format or lay-out that can be used by referees to evaluate your manuscript. It should contain high enough quality figures for refereeing. If you prefer to do so, you may still provide all or some of the source files at the initial submission. Please note that individual figure files larger than 10 MB must be uploaded separately.

Please submit the manuscript with double line spacing and with continuous line numbering.

References

There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent. Where applicable, author(s) name(s), journal title/book title, chapter title/article title, year of publication, volume number/book chapter and the article number or pagination must be present. Use of DOI is highly encouraged. The reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct.

Formatting requirements

There are no strict formatting requirements but all manuscripts must contain the essential elements needed to convey your manuscript, for example Abstract, Keywords, Introduction, Materials and Methods, Results, Conclusions, Artwork and Tables with Captions. If your article includes any Videos and/or other Supplementary material, this should be included in your initial submission for peer review purposes. Divide the article into clearly defined sections.

Figures and tables embedded in text

Please ensure the figures and the tables included in the single file are placed next to the relevant text in the manuscript, rather than at the bottom or the top of the file. The corresponding caption should be placed directly below the figure or table.