



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM PESQUISA CLÍNICA
EM DOENÇAS INFECCIOSAS

JOSÉ ALFREDO DE SOUSA MOREIRA

**MORBIMORTALIDADE ASSOCIADA A DIABETES MELLITUS EM PACIENTES
COM INFECÇÃO PELO HIV E TUBERCULOSE**

Rio de Janeiro

2017

**MORBIMORTALIDADE ASSOCIADA A DIABETES MELLITUS EM PACIENTES
COM INFECÇÃO PELO HIV E TUBERCULOSE**

JOSÉ ALFREDO DE SOUSA MOREIRA

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para obtenção do grau de Mestre em Ciências, sob a orientação da Prof.^a Dr.^a Valdiléa Gonçalves Veloso dos Santos e do Prof. Dr. Rodolfo de Almeida Lima Castro

Rio de Janeiro

2017

JOSÉ ALFREDO DE SOUSA MOREIRA

**MORBIMORTALIDADE ASSOCIADA A DIABETES MELLITUS EM PACIENTES
COM INFECÇÃO PELO HIV E TUBERCULOSE**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientadores: Prof.^a Dr.^a Valdiléa Gonçalves Veloso dos Santos e do Prof. Dr. Rodolfo de Almeida Lima Castro

Aprovada em ___ / ___ / ____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr.^a Cristiane da Cruz Lamas (Presidente)
Doutora em Medicina Tropical

Prof. Dr.^a Lilian de Mello Lauria (Membro e revisor)
Doutora em Saúde Pública

Prof. Dr.^a Lara Esteves Coelho (Membro)
Doutora em Epidemiologia

Prof. Dr. Hugo Perazzo Pedroso Barbosa (Suplente)
Doutor em Hepatologia

Aos meus pais: José Moreira e Elizabeth Moreira.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus em primeiro lugar por ter iluminado o meu caminho e ter colocado as pessoas certas no lugar certo ao longo de toda a minha trajetória de vida.

Agradeço a colaboração e dedicação incansável dos meus orientadores – Valdiléa Veloso e Rodolfo Castro – por terem acreditado em mim e terem me dado esta oportunidade única de desenvolver este projeto e enriquecer os conhecimentos relativos a pesquisa clínica.

Agradeço o apoio de toda a minha família que mesmo distante sempre se fez presente.

Agradeço o apoio de toda a equipe do Banco de dados HIV/AIDS do INI, especialmente a Sayonara Ribeiro, Flaviana Victoriano e o Mário Sergio.

Agradeço a Cristiane Lamas e o André Siqueira pelo apoio inestimável e por terem servido de fonte de inspiração para a minha carreira acadêmica.

Agradeço ao CNPq pela concessão da bolsa de estudo através do Programa de Estudantes-Convenio de Pós-graduação (PEC-PG, CAPES/CNPq).

Agradeço a Deise Alice pelo apoio e paciência mesmo nos momentos mais difíceis durante os 2 anos deste trabalho.

Agradeço a toda a equipa da coordenação de ensino do programa de pós-graduação *stricto sensu*, especialmente a Priscilla Sá, pelo apoio em relação ao processo burocrático do curso.

Por fim, agradeço a toda a equipa clínica do serviço de internação hospitalar do INI por terem servido de fonte de inspiração para desenvolver pesquisas orientadas diretamente ao paciente.

MOREIRA, J.A.S. **Morbimortalidade associada a diabetes mellitus em pacientes com infecção pelo HIV e tuberculose.** Rio de Janeiro, 2017. 85 f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz.

RESUMO

Introdução: A hiperglicemia transitória ocorre na tuberculose (TB), mas o impacto a longo prazo é desconhecido. Estimamos a prevalência de hiperglicemia e comparamos os desfechos de tratamento da TB e a taxa de mortalidade no primeiro ano após o início de tratamento para TB a de acordo com o estado glicêmico observado durante o tratamento da TB. **Métodos:** Conduzimos uma análise retrospectiva de uma coorte de pacientes adultos co-infectados por HIV e TB e que receberam o tratamento específico para TB no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Brasil entre 2010-2015. Diabetes Mellitus (DM) e hiperglicemia foram definidos de acordo com a Associação Americana de Diabetes. Após a exclusão dos sabidamente diabéticos no início do tratamento para TB, a incidência cumulativa de DM foi calculada como a proporção de participantes que desenvolveram DM após o início do tratamento da TB durante o período 2010-2016. O desfecho de tratamento da TB foi classificado como favorável ou adverso (i.e., falha terapêutica, abandono e morte). As curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier foram comparadas pelo teste log-rank de acordo com o estado glicêmico dos pacientes. Um modelo de regressão Cox multivariada foi utilizado para avaliar a associação entre hiperglicemia e mortalidade no primeiro ano após o início de tratamento para TB. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. **Resultados:** Identificamos 414 pacientes com euglicemia (87,5%), 49 hiperglicêmicos (10,3%) e 10 com DM conhecida (2,1%). Os pacientes diabéticos eram mais velhos em comparação com os pacientes com euglicemia e hiperglicêmicos (47,9 vs. 37 vs. 39,7 anos, respectivamente, $p = 0,001$). Os pacientes hiperglicêmicos eram mais propensos a ter micobacteremia e dislipidemia em comparação com pacientes com euglicemia e diabéticos (29,8% vs. 13,3% vs. 14,3%, $p = 0,01$; 90% vs. 67,5% vs. 42,9%, $p = 0,002$, respectivamente). A incidência cumulativa de DM na coorte durante o período de estudo foi de 4,9% (IC 95%: 3,2-7,4), mas significativamente maior nos hiperglicêmicos [44,9% (30,9-59,6)] vs. euglicêmicos [0,24% (0,01-1,55)]. A hiperglicemia foi associada a desfechos adversos (71,4% vs. 24,6%, $p < 0,0001$) em comparação com a euglicemia. A mortalidade no primeiro ano foi significativamente maior em pacientes com hiperglicemia em comparação com a euglicemia (48,9% vs. 7,9%, HR não ajustado: 5,79 (3,74-8,96)). No modelo de Cox ajustado, a hiperglicemia permaneceu como fator significativo para o aumento da mortalidade no primeiro ano após o início de tratamento para TB (HR ajustada: 3,72 (2,17-6,38)). **Conclusões:** A hiperglicemia transitória ocorre frequentemente nos pacientes HIV que iniciam tratamento para a TB e aumenta o risco de desfechos adversos da TB e mortalidade no primeiro ano. A testagem da glicose durante o tratamento da TB detecta pacientes em risco de desfechos adversos.

Palavras chaves: hiperglicemia, diabetes mellitus, tuberculose, mortalidade, Brasil.

MOREIRA, J.A.S. **Morbimortality associated with diabetes mellitus in patients with HIV infection and tuberculosis.** Rio de Janeiro, 2017. 85 f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz.

ABSTRACT

Background: Transient hyperglycemia occurs in tuberculosis (TB), but the long-term impact is unknown. We estimated the prevalence of hyperglycemia and compared the TB outcome, and 1-year mortality rate according to the glycemic status noted during TB treatment.

Methods: We conducted a retrospective cohort analysis by following adult patients who showed TB and HIV co-infection and started receiving TB treatment at the Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Brazil between 2010-2015. Diabetes Mellitus (DM) and hyperglycemia were defined according to American Diabetes Association. After excluding for known DM at baseline, cumulative incidence of DM was calculated as the proportion of participants who developed new-onset DM after TB treatment initiation during 2010-2016. TB outcome was classified as successful or adverse (i.e., treatment failure, abandonment, and death). Kaplan-Meier survival curves were compared by the log-rank test based on the glycemic status of patients. A multivariate Cox regression model was used to assess the association between hyperglycemia and 1-year mortality. Two-sided p values < 0.05 were considered statistically significant. **Results:** We identified 414 euglycemic patients (87.5%), 49 hyperglycemic patients (10.3%), and 10 patients with known DM (2.1%). Diabetic patients were older compared to the euglycemic and hyperglycemic patients (47.9 vs. 37 vs. 39.7 years, respectively, $p = 0.001$). Hyperglycemic patients were more likely to have mycobacteremia and dyslipidemia as compared with euglycemic and diabetic patients (29.8% vs. 13.3% vs. 14.3%, $p = 0.01$; 90% vs. 67.5% vs. 42.9%, $p = 0.002$, respectively). The cumulative incidence of DM in the cohort during study period was 4.9% (95% CI: 3.2-7.4), but significantly higher in hyperglycemic [44.9%(30.9-59.6)] vs. euglycemic group [0.24%(0.01-1.55)]. Hyperglycemia was associated with adverse outcomes (71.4% vs. 24.6%, $p < 0.0001$) compared to euglycemia. Crude 1-year mortality was significantly higher in patients with hyperglycemia compared with euglycemia (48.9% vs. 7.9%; unadjusted HR: 5.79 (3.74-8.96)). In the adjusted Cox model, hyperglycemia remained significant factor for increased 1-year mortality (adjusted HR: 3.72 (2.17-6.38)). **Conclusions:** Transient hyperglycemia frequently occurs in HIV-infected patients who commence TB treatment, and it increases the risks of adverse TB outcomes and 1-year mortality. Glucose testing during TB treatment detects patients at risk of adverse outcome.

Keywords: hyperglycemia, diabetes mellitus, tuberculosis, mortality, Brazil.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. JUSTIFICATIVA	28
3. OBJETIVOS	29
3.1. Objetivo geral.....	29
3.2. Objetivos específicos	29
4. METODOLOGIA	30
4.1. Desenho do estudo.....	30
4.2. Universo populacional	30
4.3. População de estudo	30
4.4. Critérios de inclusão	30
4.5. Critérios de exclusão.....	30
4.6. Local da Pesquisa.....	30
4.7. Definições operacionais e seleção da amostra de estudo	31
4.8. Caso de tuberculose	32
4.9. Caso de diabetes mellitus, hiperglicemia e euglicemia	33
4.10. Avaliação longitudinal seriada das glicemias séricas e hemoglobina glicada dos pacientes co- infectados HIV/TB e incidência de DM durante o período de seguimento.....	34
4.11. Controle glicêmico dos pacientes diabéticos.....	34
4.12. Medidas de desfecho.....	34
4.14. Desfecho relacionado a resposta para o tratamento de TB	35
4.15. Desfechos relacionados à morbidade da TB.....	35
4.16. Desfecho relacionado a sobrevida pós evento de TB.....	36
4.17. Coleta de dados.....	36
4.18. Procedimentos	36
4.19. Exames micobacteriológicos	37
4.20. Análise estatística.....	37
5. ASPECTOS ÉTICOS	38
6. RESULTADOS.....	38
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	65
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A1c - hemoglobina glicada

ADA - *American Diabetes Association*

BAAR - bacilos álcool ácidos resistentes

CD4⁺ - cluster de diferenciação tipo 4

CD8⁺ - cluster de diferenciação tipo 8

CEP - comitê de ética em pesquisa

DM - diabetes mellitus

Hgb - hemoglobina

HIV - *Human Immunodeficiency Virus*

IMC - índice de massa corporal

INI - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

LAMP - *loop-mediated isothermal amplification*

LF-LAM - *lateral flow urine lipoarabinomannan assay*

Mtb - *Mycobacterium tuberculosis*

NAAT - *nucleic acid amplification test*

OMS - Organização Mundial da Saúde

PCR - proteína C reativa

PNCT - programa nacional de controle da tuberculose

TB - tuberculose

TARc - terapia antirretroviral combinada

TB-MDR - tuberculose multidroga resistente

TB-XDR - tuberculose extensamente droga resistente

TLC - taxa de letalidade de casos

UCI - unidade de cuidados intensivos

USA - *United States of America*

LISTA DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

Figura 1. Estimativas de incidência da tuberculose referente ao ano de 2015.

Figura 2. Estimativa da prevalência de HIV entre os casos novos e recaídas de tuberculose referente ao ano de 2015.

Figura 3. Taxa de letalidade de casos por tuberculose de acordo com o estado no Brasil, 2011-2014.

Figura 4. Taxa de letalidade de casos por tuberculose de acordo com o sexo no Brasil, 2014.

Figure 5. Taxa de letalidade de casos de tuberculose de acordo com a faixa etária no Brasil, 2014.

Figura 6. Relação entre a doença aguda e a hiperglicemia.

Figura 7. Taxa de prevalência de diabetes mellitus projetada para 2030 e a incidência de tuberculose.

Figura 8. Impacto da diabetes mellitus na história natural da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

Quadro 1. Testes disponíveis aprovados pela Organização Mundial de Saúde para o diagnóstico de tuberculose ativa e a detecção de resistência a drogas.

Quadro 2. Testes diagnósticos comumente empregues para o rastreio de diabetes mellitus.

Quadro 3. Comparação dos desfechos associados ao tratamento para tuberculose entre os indivíduos com TB/HIV e TB/DM.

1. INTRODUÇÃO

A infecção por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) representa a principal causa de morte por doença infecciosa globalmente, estimando-se que cerca de 1.4 milhões de mortes ocorreram devido a tuberculose (TB) em 2015 (Who, 2016a). Historicamente, notou-se uma associação forte entre eventos que envolvem defeitos imunitários e o aumento da incidência da TB. A infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), desnutrição crônica, envelhecimento, tabagismo, a diabetes mellitus (DM) são as principais patologias que favorecem o desenvolvimento da TB ativa (Fox e Menzies, 2013).

Do ponto de vista individual, a infecção pelo HIV, é de longe o principal fator de risco associado à TB (risco relativo = 26.7), contudo, em uma perspectiva populacional a DM é mais importante, pois estima-se que dos 9.4 milhões de casos globais de TB, 15% têm associação com DM (Lonroth *et al.*, 2014). Por outro lado, com o acesso à terapia antirretroviral combinada (TARc), os indivíduos infectados pelo HIV tendem a envelhecer e a estar mais suscetíveis de desenvolver doenças metabólicas típicas do avançar da idade, como é o caso da DM. Adicionalmente, algumas classes da TARc estão associadas a alterações do perfil lipídico, alteração da função das células B pancreáticas e consequente resistência à insulina (Dufer *et al.*, 2004; Lee *et al.*, 2004).

Interessantemente, prevê-se que esta interação negativa (TB-DM) ocorra predominantemente nos países de baixa e média-renda, devido a uma epidemia de doenças crônicas não transmissíveis neste último grupo de países. Adicionalmente, são nestas regiões onde registra-se as maiores taxas de incidência de TB, dificultando assim o controle da epidemia (Dooley e Chaisson, 2009).

É sabido que a infecção pela TB induz um estado de hiperglicemia aguda secundário que se reverte após o início do tratamento (Boillat-Blanco *et al.*, 2016). Vários fatores parecem estar por detrás desta elevação da glicose, mas as hipóteses mais prováveis são: a predisposição do hospedeiro a intolerância da glicose, resistência insulínica, e o tipo/gravidade da infecção (Dungan Km, 2009). A associação entre a hiperglicemia e a TB, principalmente no contexto da população co-infectada pelo HIV, ainda permanece mal descrita na literatura. As evidências apontam para piores desfechos no tratamento da TB nos casos que cursam com hiperglicemia (Boillat-Blanco *et al.*, 2016). Dados sobre a prevalência de hiperglicemia durante o

tratamento da TB são escassos nos países em desenvolvimento. Por outro lado, estudos que comparam a mortalidade de longo prazo nos pacientes com TB segundo o grau de glicemia durante o tratamento também são escassos. Estas informações são de extrema relevância, pois contribuem para o desenvolvimento de diretrizes que visam a promover a testagem da glicose nos indivíduos que iniciam tratamento específico para a TB.

Deste modo, um estudo retrospectivo foi realizado com o objetivo de investigar a prevalência da DM e da hiperglicemia e as consequências da hiperglicemia entre os indivíduos co-infectados por HIV e TB na coorte de indivíduos infectados pelo HIV no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI).

1.1 REFERENCIAL TEÓRICO

O agente etiológico da tuberculose – organismo do complexo *Mycobacterium tuberculosis* – foi descoberto em 1882 por Robert Koch (Koch, 1982). Apesar da sua existência milenar, a TB mantém-se como um dos principais problemas globais de saúde pública. Em 2015, superou as estimativas de morte causada pelo HIV, tornando-se assim a principal causa de morte por doença infecciosa a nível global (Who, 2016a). Mesmo após intensas pesquisas e desenvolvimento na área da microbiologia, a TB continua sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade, primariamente atingindo países de baixa e média-renda. A forma pulmonar é a única com potencial de transmissão secundária, apesar de existirem formas extrapulmonares em diferentes localizações do organismo humano (Pai *et al.*, 2016). A doença causada pelo Mtb apresenta um espectro dinâmico de manifestações clínicas, pois varia desde a infecção assintomática latente á formas mais graves e ameaçadoras a vida como a disseminada e a meníngea. Em apenas 5-15% dos pacientes a infecção latente progride para doença ativa, refletindo assim o papel do sistema imunitário do hospedeiro (Vynnycky e Fine, 1997; Andrews *et al.*, 2012).

No geral, pacientes com TB ativa queixam-se de sintomas gerais, como febre, fadiga, anorexia e perda peso, e aqueles com formas pulmonares podem reportar tosse persistente e hemoptise (Pai *et al.*, 2016). Contudo, formas atípicas estão bem documentadas principalmente naqueles co-infectados pelo HIV.

A TB pode ser classificada de acordo com o perfil de sensibilidade as drogas – em multidroga resistente (resistência à isoniazida e rifampicina) ou extremamente droga resistente (MDR mais resistência a fluoroquinolona e a um agente injetável de segunda linha).

O armamentário diagnóstico para a TB tem variado muito pouco desde a descoberta do Mtb. Os principais testes diagnósticos incluem a microscopia direta do escarro, testes moleculares para identificação do material genético de Mtb e para avaliação de possível resistência a rifampicina, e o teste padrão ouro – a cultura quer seja em meio líquido ou sólido. Uma fração considerável dos casos de TB reportados para a OMS são baseados na suspeita clínico-radiológica sem confirmação bacteriológica. A título de exemplo, no ano de 2015, apenas 57% dos casos com forma pulmonar reportados para a OMS foram confirmados bacteriologicamente (Who, 2016a).

A mortalidade relacionada a TB é elevada na ausência de tratamento específico. Uma revisão sistemática avaliou a história natural de pacientes com TB pulmonar na ausência de tratamento, e concluiu que 70% dos pacientes com escarro positivo para Mtb morre dentro de 10 anos. Naqueles com cultura positiva, mas com escarro negativo, e sem tratamento específico, a mortalidade é de 20% (Tiemersma *et al.*, 2011). Após a era das metas de desenvolvimento do milênio (2000-2015), a Organização Mundial da Saúde (OMS) adotou uma nova estratégia para enfrentar a epidemia global da TB. Sendo assim, o alvo desta nova diretriz tem como objetivo reduzir em 95% as mortes por TB; reduzir em 90% a incidência por TB até o ano de 2035, comparando ao ano de 2015 (“End TB strategy”) (Who, 2016a).

1.1.1. Epidemiologia global da tuberculose

No ano de 2015, estima-se que 10.4 milhões de novos casos de TB ocorreram, dos quais 5.9 milhões (56%) entre os homens, 3.5 milhões (34%) entre as mulheres, e 1 milhão (10%) entre as crianças. Sendo assim, a proporção H:M é de 1.6:1 (Who, 2016a). Foram registadas 1.2 milhões (11%) de novos casos de TB em pessoas vivendo com o HIV. Seis países são responsáveis por 60% dos novos casos mundiais: Índia, Indonésia, China, Nigéria, Paquistão, e África do Sul. Em linhas gerais, de 2014 a 2015, a taxa de declínio da incidência anual de TB foi de apenas 1.5%. Esta estimativa está muito abaixo do desejável se o objetivo for de alcançar as metas de eliminação da TB em 2035.

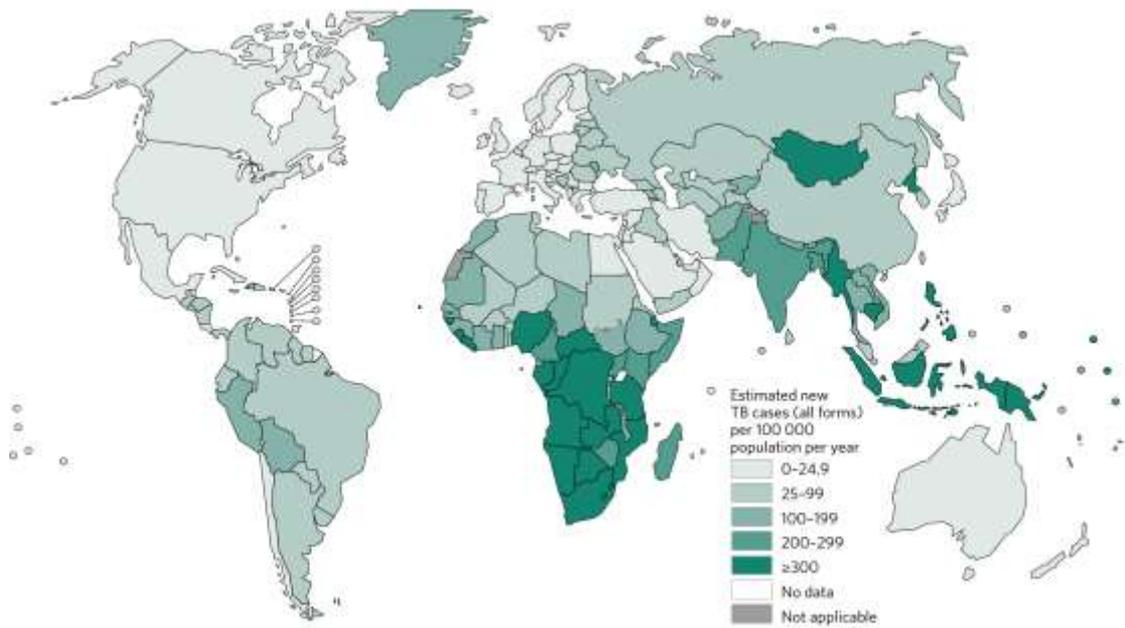
No ano de 2015, foram registados 480.000 novos casos de TB multidroga resistente (TB-MDR). A Índia, China, e a Rússia combinadas são responsáveis por 45% do total de casos de TB-MDR a nível global.

Em termos de mortes relacionadas a TB, no ano de 2015, 1.4 milhões de mortes por TB ocorreram, e 0.4 milhões ocorreram entre a população co-infectada pelo HIV (Who, 2016a). Este fato, torna a TB a principal causa de morte por doença infecciosa a nível global, superando a infecção por HIV.

Os desfechos do tratamento variam de acordo com o perfil de sensibilidade da Mtb. Globalmente o tratamento foi documentado como cura/término do tratamento de TB em pacientes com TB sensível em cerca de 83%; 52% para MDR-TB, e apenas 28% para a tuberculose extensivamente multidroga resistente (TB-XDR) (Who, 2016a).

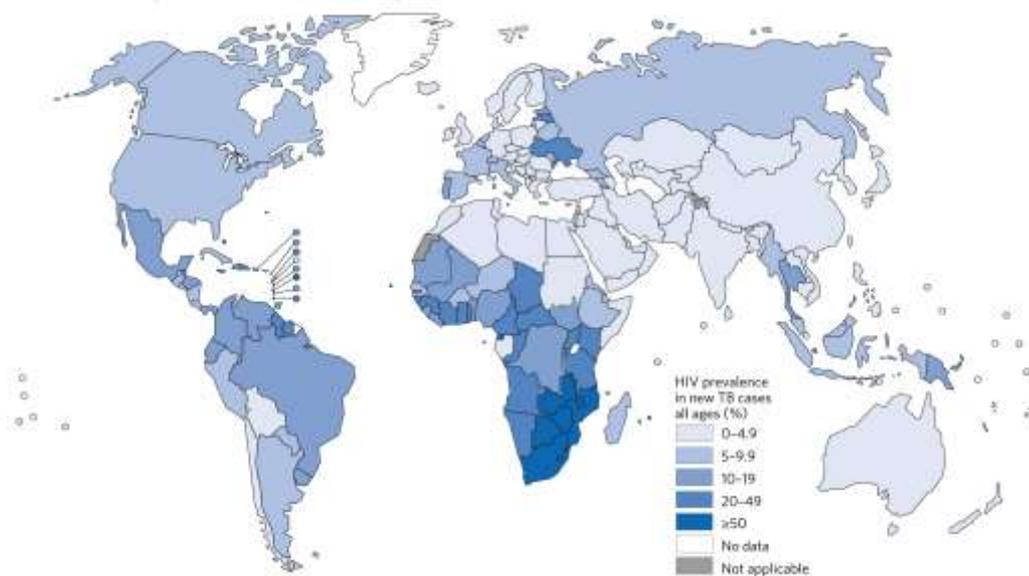
A OMS estima que no ano de 2015 no Brasil, um país contendo aproximadamente 208 milhões de habitantes, a incidência de TB por 100.000 habitantes foi de 84 [72-97]. Entre a população co-infectada pelo HIV foi de 13 [11-15] e entre a população HIV negativa foi de 5.5 [5.2-5.9].

Figura 1. Estimativas de incidência da tuberculose referentes a 2015.



Legenda: Estimativas da incidência da TB por 100.000 casos/ano referentes a 2015.
Fonte: OMS. Global Tuberculosis Report 2016.

Figura 2. Estimativa da prevalência de HIV entre os casos novos de tuberculose referente ao ano de 2015.

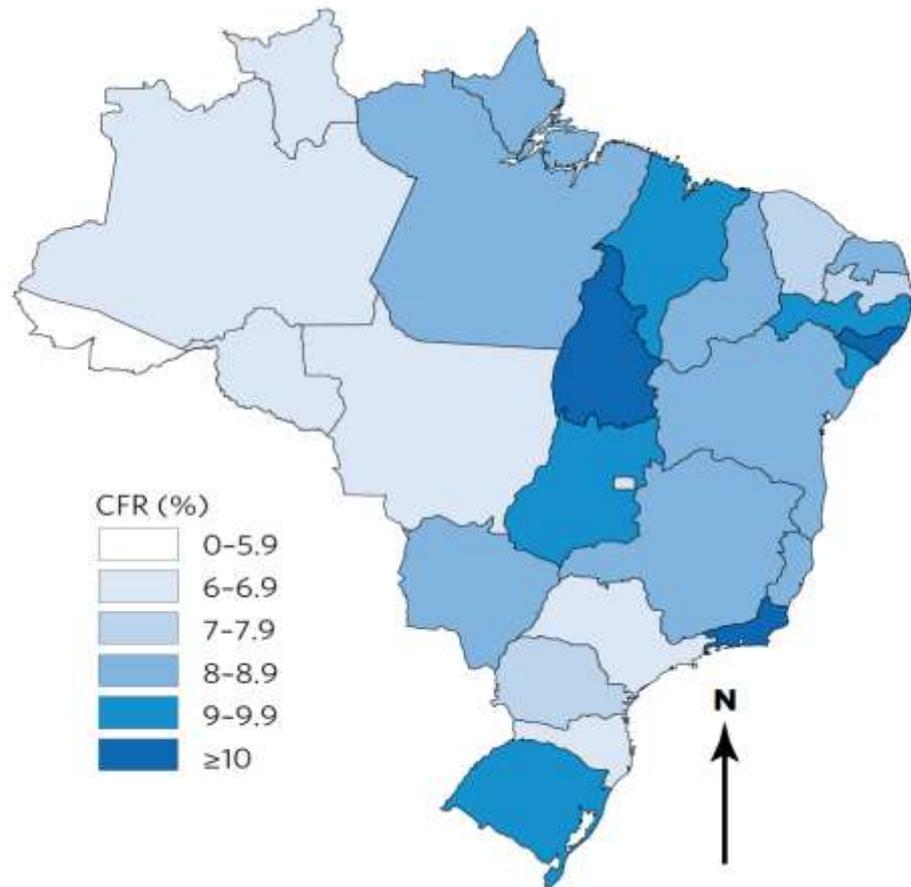


Legenda: Estimativas da prevalência do HIV entre os casos novos de TB em todas as faixas etárias referente ao ano de 2015.
Fonte: OMS. Global Tuberculosis Report 2016.

1.1.2. Taxa de letalidade de caso relacionada a tuberculose

A taxa de letalidade de casos (TLC) relacionados a TB é um indicador fundamental para medir o peso da doença num determinado território ou país. Ela estima a proporção de pessoas com TB que morrem pela doença. A TLC é uma das principais medidas usadas para monitorar a implementação e o progresso da estratégia de eliminação da TB para 2035. O Brasil, um dos 30 países mais afetados pela TB, apresenta uma TLC bastante heterogênea entre os estados (Figura 3), os sexos (Figura 4), e as faixas etárias (Figura 5). Esta diferença espelha em grande parte a desigualdade no diagnóstico e no acesso ao tratamento específico para a TB. Por outro lado, a variação na TLC reflete a combinação de diferenças nos sistemas de detecção de casos, qualidade de cuidados, e cobertura de notificação dos casos. Por exemplo, o estado de Alagoas (11.3%) registou o dobro da TLC comparado ao estado do Acre (5.7%). Similarmente, a TLC foi maior entre os homens, e varia conforme a idade.

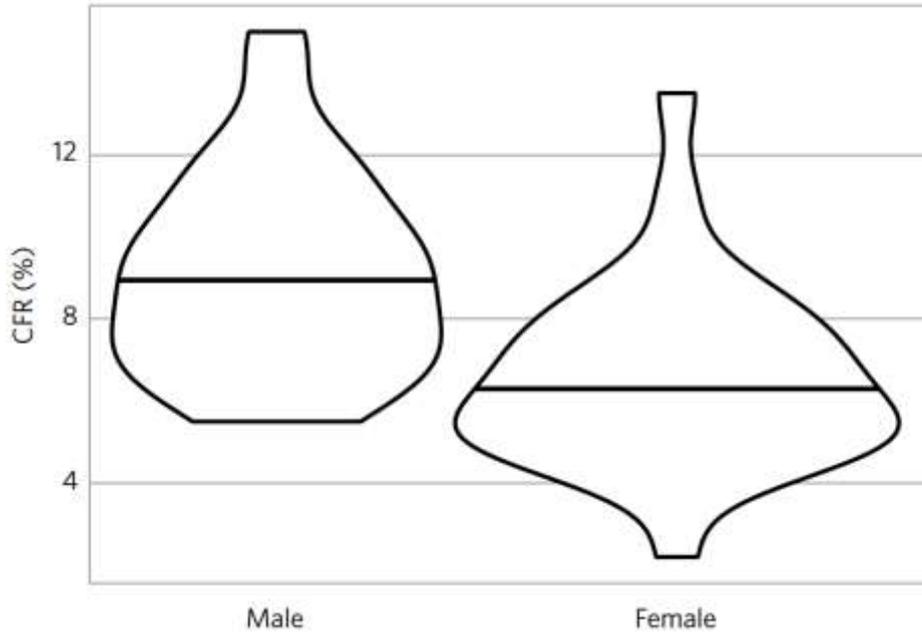
Figura 3. Taxa de letalidade de casos por tuberculose de acordo com o estado no Brasil, 2011-2014.



Legenda:
estimativa
média da
taxa de

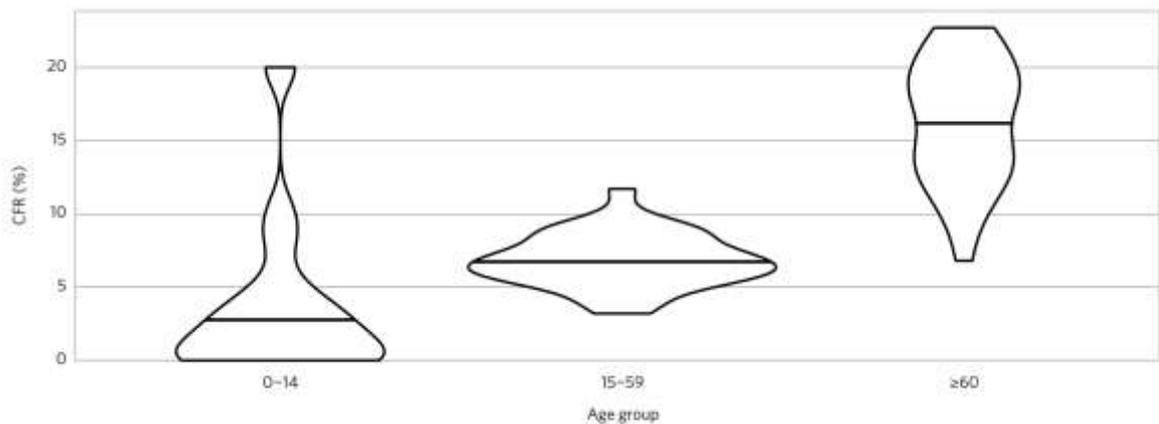
letalidade de casos de acordo com os estados do Brasil, entre anos de 2011-2014. Fonte:
OMS. Global Tuberculosis Report 2016.

Figura 4. Taxa de letalidade de casos por tuberculose de acordo com o sexo no Brasil, 2014.



Legenda: Distribuição da taxa de letalidade dos casos por sexo no Brasil no ano de 2014. Segmentos horizontais denotam a estimativa média. Fonte: OMS. Global Tuberculosis Report 2016.

Figure 5. Taxa de letalidade de caso de tuberculose de acordo com a faixa etária no Brasil, 2014.



Legenda: distribuição da taxa de letalidade de casos pela faixa etária no Brasil no ano de 2014. Segmentos horizontais denotam as estimativas médias. Fonte: OMS. Global Tuberculosis Report 2016.

1.1.3. Diagnóstico da tuberculose ativa

Para o diagnóstico da TB ativa existem essencialmente 4 principais categorias de tecnologias empregues: (I) técnicas de imagem (i.e., raio-x simples e a tomografia computadorizada), (II) microscopia, (III) métodos baseados na cultura, e (IV) métodos baseados em análises moleculares.

Os exames de imagem são usados para o rastreio da TB, enquanto a doença ativa somente é confirmada pelos métodos de diagnóstico microbiológicos. O quadro 1 mostra os testes diagnósticos disponíveis em 2017 e aprovadas pela OMS para o diagnóstico de TB ativa e a detecção de resistência a drogas.

A radiografia simples do tórax é empregue como teste de triagem ou rastreio inicial de doença causada pela Mtb, dado que a maioria dos casos resulta em alterações do parênquima pulmonar. Devido à baixa especificidade da radiografia para TB, testes que mostram alterações de imagem devem ser seguidos por exames microbiológicos para confirmar a presença da doença.

A microscopia convencional do escarro, apesar das suas limitações metodológicas, continua sendo o principal método de diagnóstico empregue nos países de baixa e média-renda. Dado a sua superioridade na acurácia diagnóstica comparado com a microscopia convencional, a OMS recomendou o uso do Xpert MTB/RIF® (Cepheid Inc., Sunnyvale, Califórnia, USA) como teste molecular de primeira-linha em adultos e crianças com suspeita de doença ativa por TB.

Em indivíduos sabidamente infectados pelo HIV, a microscopia do escarro somente detecta 22-43% da TB ativa (Getahun *et al.*, 2007). Consequentemente, a recomendação do Xpert MTB/RIF como diagnóstico de primeira-linha também se torna aplicável nesta população. Adicionalmente, um teste baseado na detecção do antígeno lipoarabinomannam (LF-LAM) da parede da micobactéria emergiu como um teste *point-of-care* para detectar doença ativa no contexto da população HIV positiva extremamente imunossuprimida ($CD4 < 100 \text{ cells}/\mu\text{l}$) (Peter *et al.*, 2016). Sendo assim, a OMS recomenda o uso da LAM em duas situações específicas: em adultos HIV+ hospitalizados e com sinais e sintomas de doença pulmonar/extrapulmonar com $CD4^+ \leq 100 \text{ cells}/\mu\text{l}$; ou em indivíduos HIV+ com doença grave independentemente da contagem de $CD4^+$ (Who, 2015).

Quadro 1. Testes disponíveis aprovados pela Organização Mundial de Saúde para o diagnóstico de tuberculose ativa e a detecção de resistência a drogas.

Teste [Ref]	Princípio	Indicação	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Raio-X (Who, 2013)	Visualizar alterações do parênquima pulmonar	Rastrear doença ativa por TB	87	89
Microscopia convencional do escarro (Steingart <i>et al.</i> , 2006)	Visualização direta da micobactéria usando o microscópio convencional	Rastrear doença ativa por TB	32-94	50-99
Microscopia de fluorescência (Steingart <i>et al.</i> , 2006)	Visualização direta da micobactéria usando o microscópio fluorescente	Rastrear doença ativa por TB	52-97	94-100
Cultura líquida mais teste de sensibilidade as drogas (Cruciani <i>et al.</i> , 2004)	Quantificação da carga de micobactéria no sistema de cultura líquida	Diagnosticar doença ativa por TB Detectar cepas de TB resistentes	89 (se baciloscopia e cultura positivas) 73 (se baciloscopia negativa, mas cultura positiva)	>99
LF-LAM (Who, 2015)	Detecção do antígeno lipoarabinomannan da micobactéria em amostras urinárias	Diagnosticar doença ativa por TB entre os indivíduos HIV positivos	44 (população geral) 54 (população HIV+)	92 (geral) 90 (população HIV+)
Xpert MTB/RIF® (Steingart <i>et al.</i> , 2014)	NAAT	Diagnosticar doença ativa por TB Detectar resistência a rifampicina	98 (baciloscopia positiva e cultura positiva) 67 (baciloscopia negativa e	99 (baciloscopia negativa e cultura negativa) 98 (para detectar resistência a rifampicina)

			cultura positiva) 95 (para detectar resistência rifampicina)	
GenoType MTBDRplus® (Ling <i>et al.</i> , 2008)	NAAT	Diagnosticar doença ativa por TB Detectar resistência a isoniazida e rifampicina	98 (resistência a rifampicina) 84 (resistência a isoniazida)	99 (resistência a rifampicina) >99 (resistência a isoniazida)
GenoType MTBDRs® (Who, 2016d)	NAAT	Detectar resistência a fluoroquinolonas e a drogas injetáveis de 2 linha	86 (resistência a fluoroquinolona) 87 (as drogas injetáveis de 2 linha)	98 (resistência a fluoroquinolona) 99 (as drogas injetáveis de 2 linha)
Loopamp <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex® (Who, 2016c)	NAAT (LAMP)	Diagnosticar doença ativa por TB	76-80	97-98

Fonte: elaboração própria do autor. NAAT refere-se à *nucleic acid amplification test*, LAMP *loop-mediated isothermal amplification*.

1.1.4. Transtornos do metabolismo da glicose

1.1.4.1. Hiperglicemia

A tuberculose, sendo uma doença infecciosa, têm o potencial de induzir uma resposta de stress fisiológica no hospedeiro durante o decorrer da sua história natural. Sendo assim 2 padrões de hiperglicemia podem ser identificados: aquela que ocorre entre os indivíduos com diabetes pré-existente, e aquela que ocorre naqueles sem o diagnóstico de DM prévia, mas que reverte durante o tratamento (esta última também conhecida como hiperglicemia transitória) (Dungan Km, 2009).

A hiperglicemia transitória durante a doença aguda foi por muito tempo considerado um evento benéfico dada a hipótese de que esta decorreria como um mecanismo de resposta compensatória para o hospedeiro (i.e., suprir as

necessidades energéticas das células no contexto da sepse com vasodilatação e escassez de glicose intracelular). Contudo, esta visão mudou radicalmente com os resultados de ensaios clínicos e estudos observacionais que demonstraram que a insulinoterapia (i.e., administração de insulina endovenosa) em pacientes críticos admitidos nas unidades de cuidados intensivos (UCI) estava associada a redução na mortalidade (Van Den Berghe *et al.*, 2001; Lazar *et al.*, 2004; Van Den Berghe, Wilmer, Hermans, *et al.*, 2006; Van Den Berghe, Wilmer, Milants, *et al.*, 2006). Outras observações sugeriram também que a hiperglicemia apresenta piores desfechos entre os hiperglicêmicos sem DM prévia em comparação aos com DM pré-existente (Goyal *et al.*, 2006).

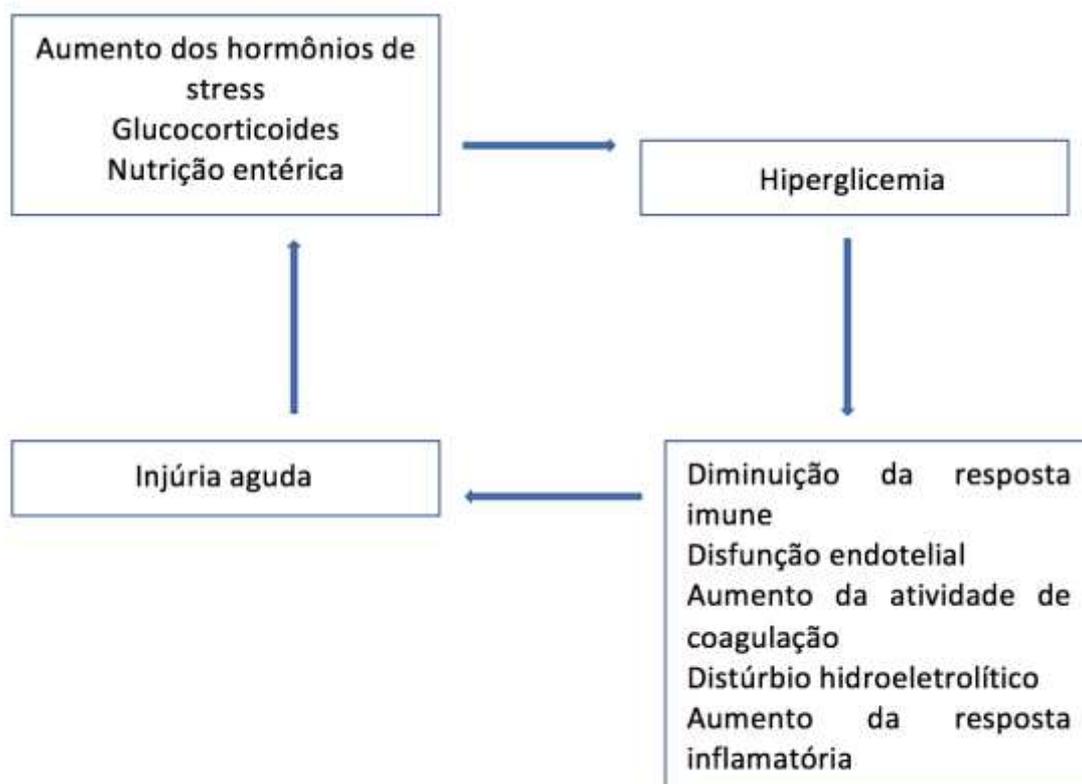
Apesar do termo, hiperglicemia refletir um estado de elevação transitória da concentração da glicose sérica independentemente do contexto da doença, a maioria dos estudos avaliou a hiperglicemia nos pacientes hospitalizados usando como marcador a glicose de admissão hospitalar (Barsheshet *et al.*, 2006).

A hiperglicemia está associada com aumento da morbidade e mortalidade em vários cenários incluindo pacientes críticos e não-críticos (i.e., infarto agudo do miocárdico, acidente cérebro vascular, trauma, insuficiência cardíaca congestiva, pacientes admitidos na UCI) (Bruno *et al.*, 2002; Barsheshet *et al.*, 2006; Goyal *et al.*, 2006; Vogelzang *et al.*, 2006; Van Vught *et al.*, 2016). A prevalência de hiperglicemia em qualquer que seja o cenário é difícil de estimar dada a inconsistência usada na definição da hiperglicemia, forma como a hiperglicemia é definida (i.e., hiperglicemia da admissão), e heterogeneidade da população avaliada. Apesar das limitações existentes, as evidências apontam para uma associação entre a elevação da concentração plasmática da glicose e o aumento do risco de mortalidade em diversas populações.

1.1.4.2. Fisiopatologia da hiperglicemia

No cenário hospitalar, as combinações de vários fatores influenciam o desenvolvimento da hiperglicemia (Figura 6).

Figura 6. Relação entre a doença aguda e a hiperglicemia



Fonte: adaptado de Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 2006; 355:1903-11.

O mecanismo da hiperglicemia provavelmente varia conforme a predisposição a tolerância da glicose do hospedeiro, tipo ou gravidade da doença de base (Dungan Km, 2009). Em termos gerais o stress desencadeado pelo estímulo agudo (quer seja infeccioso ou não) leva a uma cascata de liberação de fatores pró-inflamatórios e de hormônios de *stress*. Esta resposta de stress é caracterizada pelo aumento da secreção do cortisol, ativação do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal, aumento da liberação da noradrenalina e adrenalina, aumento da produção do hormônio de crescimento e o glucagon, resistência periférica a insulina, e a supressão da secreção de insulina. Por sua vez, a hiperglicemia *per se*, exacerba a resposta de citocinas, inflamação e do stress oxidativo, levando a um ciclo vicioso onde a hiperglicemia gera mais hiperglicemia e agrava a doença de base (Inzucchi, 2006).

Sabe-se por sua vez que a insulina é um hormônio com ação anti-inflamatória potente (Dandona *et al.*, 2001). Em teoria, a insulino terapia poderá exercer um impacto positivo nos desfechos dos pacientes, dado o controle glicêmico associado.

Os mecanismos pelo qual a hiperglicemia causa desfechos adversos ainda permanecem pouco explorados. Fazendo uma analogia com a diabetes - um estado de desregulação crônico do metabolismo da insulina- as alterações teciduais e as complicações micro/macrovaskulares levam anos para poder ocorrer, enquanto na hiperglicemia ocorrem numa janela de tempo muito mais curta. Sendo assim, a principal hipótese é que os tecidos sejam mais susceptíveis a toxicidade aguda da glicose resultante de uma doença de base. Por outro lado, os pacientes com hiperglicemia crônica desenvolvem mecanismos de adaptação compensatórios e ficam mais resistente a toxicidade gerada pela hiperglicemia crônica.

1.1.4.3. Relação causal da hiperglicemia e desfechos adversos

Apesar dos estudos apontarem para a direção da associação da hiperglicemia com desfechos deletérios, ainda assim não podemos estabelecer a relação de causa e efeito e responder com certeza se a hiperglicemia leva aos desfechos adversos (i.e.; mecanismo patogênico), ou a hiperglicemia simplesmente é um biomarcador de doença grave que reflete os pacientes com pior prognóstico, onde os mecanismos de stress se exprimem na forma de elevação da glicose (Inzucchi e Rosenstock, 2005). Se a hiperglicemia é de fato um mediador de desfechos adversos, a sua correção agressiva estará indicada e poderá reverter estes desfechos negativos. A evidência da correção da hiperglicemia é bastante elucidativa nos pacientes críticos admitidos em UCI médicas ou cirúrgicas, mas quase inexistentes entre os pacientes com doença menos graves admitidos nas enfermarias. Adicionalmente o papel de outros esquemas de redução da glicose que não a insulina endovenosa ainda permanece pouco estudado (insulina subcutânea, anti-hiperglicemiantes orais). Por outro lado, o risco-benefício do controle estrito da glicemia deve ser balanceado com a ocorrência de hipoglicemia, que é uma complicação bastante frequente entre os pacientes em uso de insulina endovenosa.

1.1.4.4. Hiperglicemia transitória no contexto da tuberculose ativa

Alterações da concentração da glicemia durante o tratamento da TB tem sido documentada em vários trabalhos desde a década de 60 (Bloom, 1969; Seth *et al.*, 1982; Mugusi *et al.*, 1990; Oluboyo e Erasmus, 1990; Jawad *et al.*, 1995; Basoglu *et al.*, 1999; Tabarsi *et al.*, 2014; Boillat-Blanco *et al.*, 2016). Oluboyo e colaboradores conduziram um estudo na Nigéria, envolvendo 54 pacientes com tuberculose pulmonar ativa confirmada microbiologicamente. Eles encontraram que 23 pacientes apresentavam resultados alterados no teste da tolerância de glicose no início do tratamento específico para TB. Dos 54, apenas 9 (16.7%) pacientes permaneceram com níveis elevados 3-meses após o início do tratamento. Adicionalmente, reportaram que apenas 2 dos 54 permaneceram com níveis de glicose alterados 3-meses após o término do tratamento para TB (Oluboyo e Erasmus, 1990). Este resultado se assemelha a um outro trabalho realizado na Índia por Seth e colaboradores, onde concluíram que 100% dos pacientes com TB pulmonar ativa apresentavam alterações das concentrações da glicose comparando ao um grupo de indivíduo saudáveis (Seth *et al.*, 1982). Num outro trabalho, realizado por Jawad e colaboradores no Paquistão (1995), eles avaliaram 106 pacientes com TB pulmonar tratada em regime ambulatorial. Inicialmente, quando aplicado o teste de tolerância da glicose, 52 pacientes (49%) manifestaram intolerância à glicose. Após a administração da terapia anti-TB, apenas 7 pacientes permaneceram com intolerância à glicose (2 com níveis correspondentes a DM e 5 com níveis de intolerância à glicose) (Jawad *et al.*, 1995). Finalmente, num trabalho mais recente conduzido na Turquia, por Basoglu e colaboradores, foi avaliada a prevalência de intolerância à glicose em 63 pacientes que iniciaram a terapia para TB e comparam a um grupo controle de 23 pacientes que iniciaram tratamento para pneumonia adquirida na comunidade durante o mesmo período de tempo. Intolerância à glicose foi encontrada em 11 pacientes (19%) no grupo TB, e em 4 (17.4%) no grupo controle. Após três meses de terapia anti-TB, nenhum paciente registou alteração da glicose em ambos grupos (Basoglu *et al.*, 1999).

Os trabalhos acima discutidos avaliaram a prevalência da intolerância à glicose usando apenas a medição da glicose em jejum ou através do teste da tolerância oral da glicose após ingestão de 75 gramas de glicose. No entanto como discutido mais adiante, essas tecnologias apresentam limitações comparadas ao uso da

hemoglobina glicada (A1c). Tabarsi e coautores realizaram um estudo prospectivo em pacientes adultos hospitalizados numa unidade de referência para TB no Tehrân, Irã entre os anos de 2012-2013. Eles testaram 158 pacientes hospitalizados por TB com a A1c em 2 momentos diferentes (antes do início do tratamento específico para TB e 3-meses após o início do tratamento). Concluíram que 67 permaneciam com níveis normais de A1c em ambos os períodos, 54 com hiperglicemia transitória (A1c elevada em pelo menos um dos momentos seguido de posterior normalização), e 37 eram diabéticos (A1c elevadas em ambos os momentos) (Tabarsi *et al.*, 2014). Neste trabalho não houve diferenças no que concerne aos desfechos do tratamento da TB em relação aos grupos de indivíduos diabéticos ou com hiperglicemia transitória comparado ao grupo euglicêmico. Um outro estudo caso-controle realizado em Dar es Salaam, Tanzânia, avaliou diferentes estratégias de rastreio de hiperglicemia em pacientes com TB e indivíduos controle ajustados pelo sexo e a idade. A hemoglobina glicada foi medida antes do início do tratamento anti-TB e 5 meses após o início do mesmo. Dos 24 pacientes com TB ativa e A1c com padrão de DM no início do tratamento, apenas 20% mantiveram-se diabéticos no seguimento posterior (Boillat-Blanco *et al.*, 2016). Neste estudo a presença de hiperglicemia detectada somente através da medição da glicose capilar foi um preditor significativo de falência de tratamento e morte relacionada à TB (odds ratio ajustada: 3.32 (95 CI% 1.20-9.14)].

Coletivamente, estes achados sugerem, que a hiperglicemia transitória é um evento frequente entre os pacientes que iniciam tratamento para TB, e que provavelmente reflita uma resposta de stress do hospedeiro decorrente de um processo infeccioso agudo/sub-agudo. Adicionalmente, uma outra implicação destes trabalhos, está no fato de que o diagnóstico de DM no contexto da infecção por TB, deve ser sempre repetido após o fim da quimioterapia específica para TB, dado a grande proporção de falso-positivos que ocorrem na fase inicial do tratamento de TB. E por fim, a presença de hiperglicemia durante o tratamento da TB ativa parece estar associada a efeitos negativos, mas mais estudos são necessários para confirmar tal associação neste contexto específico.

1.1.4.5. Testes diagnósticos usados para o rastreio das alterações do metabolismo da glicose no contexto da tuberculose ativa

Apesar da recomendação da OMS que sugere que todos os pacientes com diagnóstico de TB devem ser submetidos ao rastreamento da DM, a maioria dos centros localizados nos países de baixa a media-renda não o faz, em parte porque as tecnologias existentes para o efeito são caras e de relativa complexidade para ser integradas no fluxo diagnóstico da TB (Disease., 2011). Nesta subsecção discutiremos as tecnologias existente no mercado mais propicias para o diagnóstico de DM em países com recursos limitados. Idealmente os referidos métodos deverão ser rápidos (*point-of-care*), altamente sensíveis (capacidade de descartar os indivíduos que não tem DM), baratos, minimamente invasivos, sem necessidade de infraestrutura complexa de apoio (i.e., eletricidade, mão de obra especializada), sem necessidade de jejum calórico, e o mais importante deverão ser capazes de diferenciar hiperglicemia transitória da crônica. A Tabela 2 mostra os principais testes diagnósticos que poderão ser empregues para o rastreio de DM e alterações metabólicas associadas no contexto de países com escassez de recursos.

Quadro 2. Testes diagnósticos comumente empregues para o rastreamento de diabetes mellitus.

Teste	Glicose plasmática em jejum	Teste da tolerância da glicose oral	Glicose plasmática randômica	Glicose urinária	Hemoglobina glicada
Alvo	Concentração da glicose após 8 h de jejum calórico	Concentração da glicose em jejum e 2h após ingestão de 75 g de glicose	Concentração de glicose independentemente do estado calórico do indivíduo	Concentração de glicose em amostras urinárias	% da hemoglobina que está glicada no sangue
Amostra	Sangue total, plasma, capilar	Sangue total, plasma, capilar	Sangue total, plasma, capilar	Jato médio urinário	Sangue total, plasma, capilar
Acurácia diagnóstica	40-65% sensibilidade, > 90% especificidade	96.8% sensibilidade, 90.8% especificidade	40-79% sensibilidade, 66-96% especificidade	21-64% sensibilidade, > 98% especificidade	78-82% sensibilidade, 79-84% especificidade
Intervalo de normalidade	≤ 99 mg/dl	≤139 mg/dl	< 200 mg/dl	0-15 mg/dl	< 5.7%
Pré-DM	100-125 mg/dl	140-199 mg/dl	Não utilizada para o efeito	>15 mg/dl	5.7-6.4%
Distingue hiperglicemia transitória da crônica	Não	Não	Não	Não	Sim

Fonte: elaboração própria do autor.

Como se pode observar a partir do quadro 2, existem claramente vantagens e desvantagens associadas ao uso de cada uma das tecnologias acima mencionadas no contexto da TB. O teste da glicose plasmática e da tolerância oral da glicose exige jejum do paciente, e no caso particular do teste da tolerância da glicose, exige múltiplas coleções de amostras sanguíneas, atrasando assim, o fluxo diagnóstico de DM. Por outro lado o teste da glicose plasmática randômica não exige o jejum, mas apresenta uma sensibilidade variada e baixa especificidade. O teste da tolerância da glicose apesar das limitações já realçadas aqui, permanece sendo o padrão ouro para o diagnóstico de DM e de intolerância à glicose devida a sua maior sensibilidade e especificidade comparadas aos outros testes diagnósticos (Who, 1999). A utilidade da glicose urinária como teste de rastreio de DM é bastante limitada devido a sua baixa sensibilidade, que varia de 21% a 64%. O teste da hemoglobina glicada é mais vantajoso comparado aos testes da glicose plasmática ou tolerância oral de glicose dada ausência do jejum e o poder de sensibilidade e especificidade do teste (Ada, 2015). Contudo, também não está isento de limitações: preço proibitivo (principalmente nos países de recursos limitados), interação com outras condições que afetam a performance do teste (i.e., hemoglobinopatias, anemia, gravidez e uremia), e subestimação na população infectada pelo HIV (Slama *et al.*, 2014).

Como discutido anteriormente, durante a história natural da infecção por TB ocorre o fenômeno de hiperglicemia transitória, e um teste para poder identificar este fenômeno e diferenciar da hiperglicemia crônica deveria medir as concentrações da glicose numa janela de tempo que ultrapassa o tempo inicial do aparecimento da doença por TB. Sendo assim, os testes de glicose plasmática e o de glicose randômica são testes que medem a concentração de glicose num determinado ponto no tempo em particular, e o teste de tolerância de glicose apenas mede a resposta do organismo perante um estímulo de glicose. Neste contexto, apenas a hemoglobina glicada é capaz de identificar e diferenciar os casos de hiperglicemia crônica da aguda, dada a sua capacidade de medir os níveis médios da glicose nos 3 meses precedentes.

1.1.4.6. Diabetes mellitus

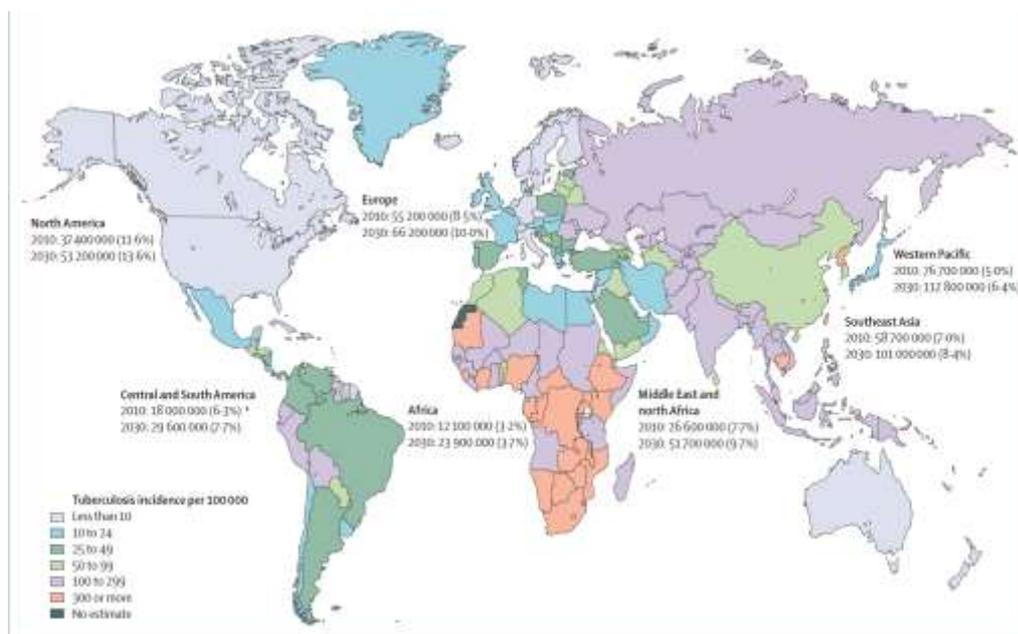
A Diabetes Mellitus, é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade de a insulina exercer adequadamente seus efeitos. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica com distúrbios do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas. As consequências da DM, a longo prazo, incluem danos, disfunções e falência de vários órgãos, especialmente os rins, os olhos, o coração e vasos sanguíneos. Com frequência, os sintomas clássicos –perda inexplicável de peso, polidipsia e poliúria – estão ausentes, porém poderá existir hiperglicemia de grau suficiente para causar alterações funcionais ou patológicas por um longo período, antes que o diagnóstico seja estabelecido. Antes do surgimento de hiperglicemia mantida, acompanhada do quadro clínico clássico de DM, a síndrome diabética passa por um estágio de distúrbio do metabolismo da glicose, caracterizado por valores glicêmicos situados entre a normalidade e a faixa diabética.

A Federação Internacional de Diabetes estima que globalmente, 382 milhões de indivíduos sofram de DM em 2013, e prevê-se uma duplicação destes números para o ano de 2035 (Federation, 2013). Oitenta por cento da referida proporção habita em países de média e baixa renda, que corresponde a áreas hiperendêmicas para tuberculose.

As mudanças de estilo vida, o fenômeno de transição epidemiológica e nutricional (aumento do acesso a gorduras e açúcares refinados), o envelhecimento da população, a migração urbana massiva e o desenvolvimento econômico de alguns países no hemisfério sul são alguns dos fatores que contribuem para o aumento da incidência de DM em países emergentes (Riza *et al.*, 2014). Estima-se que a Índia e a China combinadas sejam responsáveis por cerca de 40% da fração mundial de DM em 2030. No Brasil, durante 1990-2015, a prevalência de DM aumentou dramaticamente de 3.6 a 6.1%. Paralelamente, no ano de 2015, a DM tornou-se a 4 principal causa de incapacidade por doença no Brasil, sendo responsável por 65% das lesões renais crônicas (Duncan *et al.*, 2017).

A Figura 7 ilustra a prevalência de DM em 2010 e a respectiva projeção para 2030, concomitantemente a taxa de incidência de TB por 100.000 habitantes também é mostrada.

Figura 7. Taxa de prevalência de diabetes mellitus projetada para 2030 e a incidência de tuberculose.



Fonte: Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:737-46.

Classificação da diabetes mellitus

Segundo a associação americana de diabetes mellitus, a DM pode ser classificada em quatro categorias gerais:

- Diabetes do tipo 1 (associada a ao fenômeno da autoimunidade e destruição das células beta pancreáticas, levando a deficiência absoluta da insulina)
- Diabetes do tipo 2 (associada a diminuição progressiva da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, acoplado a resistência insulínica periférica)
- Diabetes gestacional (diabetes diagnosticada no segundo ou terceiro trimestre da gravidez, sem histórico progresso de diabetes antes da gestação)
- Diabetes devido a causas específicas (síndromes de diabetes monogênicas, doenças do pâncreas exócrino, diabetes induzidas por químicos ou fármacos).

A forma do tipo 1 e a do tipo 2 são bastantes heterogêneas no que concerne a apresentação e a progressão clínica. A classificação é de suma importância para determinar a melhor terapêutica, mas em alguns indivíduos a classificação poderá ser desafiadora. O paradigma tradicional onde geralmente a forma do tipo 2 ocorre em adultos e a forma do tipo 1 em crianças já não se mantém verdadeiro, podendo o inverso também ocorrer.

A fisiopatologia subjacente a diabetes esta muito mais clara na forma do tipo 1 comparado a do tipo 2. Autoanticorpos são preditores de hiperglicemia e DM nos pacientes com DM tipo1. A taxa de progressão depende da idade da detecção dos anticorpos, número dos anticorpos, especificidade dos anticorpos, e titulação dos anticorpos. Os níveis da glicose plasmática da glicose aumentaram mesmo antes do aparecimento de hiperglicemia clínica.

A fisiopatologia da disfunção das células beta pancreáticas na forma do tipo 2, não estão bem definida, mas sabe-se que existe uma deficiência da secreção de insulina no contexto de resistência insulínica periférica. Outros contribuintes para a forma do tipo 2 são os fatores genéticos, inflamação e a desregulação metabólica.

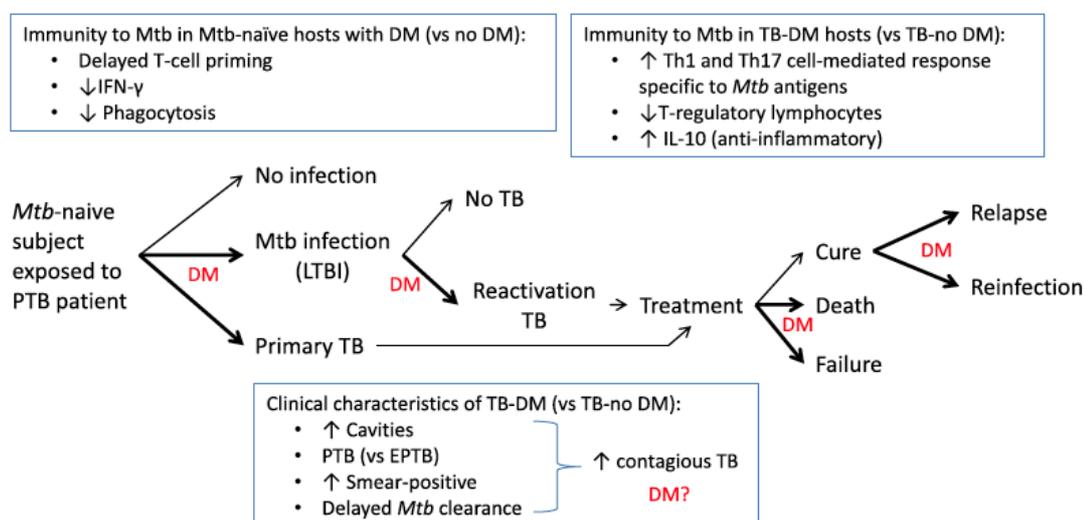
Pré-diabetes

Em 1997 e 2003, o comitê de “experts” para o diagnóstico e classificação de diabetes mellitus, reconheceu que um certo grupo de indivíduos apresenta uma glicose sérica elevada, mas não possui os critérios para definição da DM. Pré-DM é o termo usado para se referir a indivíduos com intolerância plasmática à glicose, intolerância da glicose em jejum, ou da hemoglobina glicada. A pré-DM não deve ser vista como uma entidade clínica isolada, mas como uma categoria associada a risco aumento para desenvolvimento de DM e doença cardiovascular. A pré-DM está associada a obesidade (especialmente abdominal ou visceral), dislipidemia, e hipertensão sistêmica. O diagnóstico baseia-se na medição da glicose plasmática [100-125 mg/dl]; medição da glicose plasmática 2 horas após o consumo de 75 g de glicose [140-199 mg/dl), ou na avaliação dos níveis da hemoglobina glicada [5.7-6.4%]. Qualquer um dos critérios configura o diagnóstico, e não é necessário a presença dos três para a definição de pré-DM.

Disfunção imunológica associada a diabetes mellitus

A hiperglicemia crônica está associada a desregulação do sistema imunológico e predisposição, deste modo, as doenças infecciosas (Fisher-Hoch *et al.*, 2013). Adicionalmente, vários defeitos na resposta humoral aos antígenos infecciosos, na função macrocitária e neutrofílica, na alteração da razão CD4⁺/CD8⁺ e alteração da função das células T foram descritos como estando associados a DM (Figura 8) (Pickup, 2004). Dos defeitos imunitários registrados, os déficits na função dos neutrófilos é que acarreta maior impacto, pois, os neutrófilos são responsáveis pela contenção da replicação dos bacilos no fagossoma (Peleg *et al.*, 2007). Experimentos *in-vitro* de neutrófilos de pacientes com diabetes, apresentam migração celular reduzida, defeitos na fagocitose e redução da produção de radicais livres de oxigênio (Marhoffer *et al.*, 1994).

Figura 8. Impacto da diabetes mellitus na história natural da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*.



Fonte: Restrepo BI; Schlesinger LS. Impact of diabetes on the natural history of tuberculosis. *Diabetes Res Clin Pract* 2014. Mtb: *Mycobacterium tuberculosis*; DM: diabetes mellitus; PTB: “pulmonar tuberculosis”; LTBI: “latent tuberculosis infection”; EPTB: “extrapulmonar tuberculosis”.

Diabetes mellitus no contexto da tuberculose

Sabe-se que desde 1935, a TB era uma das quatro principais causas de morte entre pacientes diabéticos (Flynn, 1935). Duas revisões sistemáticas, que incluíram 15 estudos observacionais, concluíram que o risco de desenvolver tuberculose ativa é no mínimo três vezes maior entre os indivíduos diabéticos comparado à população controle sem diabetes. Este resultado foi consistente entre as mais variadas regiões geográficas, e o risco aumentou entre os indivíduos mais jovens. Contudo, foram poucos estudos que ajustaram por variáveis geradoras de confusão, bem como existiram diferenças na qualidade dos testes usados para diagnosticar ambas as doenças (Stevenson *et al.*, 2007; Jeon e Murray, 2008).

Poucos estudos têm investigado se a TB necessariamente aumenta o risco para o desenvolvimento da DM (Young *et al.*, 2012). Teoricamente vários fatores poderiam contribuir para a DM durante o tratamento da TB: (i) processo inflamatório crônico associado a hiperglicemia de stress e (ii) a intolerância à glicose associada as medicações tuberculostáticas (principalmente a rifampicina).

O padrão de apresentação clínica da tuberculose associada a DM é bastante peculiar (Figura 8). Contudo existem evidências que apontam correlação entre o perfil de apresentação clínica e o grau de disfunção imune do hospedeiro, tal como é o caso com a co-infecção TB/HIV. Pesquisadores notaram que a DM está associada ao aumento dos casos de TB pulmonar contrastando com o padrão extrapulmonar, como acontece nos co-infectados com HIV, nos transplantados ou naqueles que fazem uso de drogas imunossupressoras (Viswanathan *et al.*, 2012). Adicionalmente, pacientes TB/DM tendem a ser mais velhos, com sobrepeso ou obesos se comparado com os TB apenas (Restrepo *et al.*, 2011; Chen *et al.*, 2014). Por outro lado, o perfil radiológico dos pacientes TB/DM contrasta com os pacientes TB: predomínio das lesões nas bases pulmonares e propensão para formas cavitárias (Perez-Guzman *et al.*, 2001; Shaikh *et al.*, 2003). Recentemente, autores investigaram o impacto do controle glicêmico no perfil radiológico da tuberculose pulmonar, e concluíram que quanto maior for a hemoglobina glicada ($A1c > 9\%$), maior é o risco relativo de desenvolver opacidades nas bases pulmonares, múltiplas e extensas cavidades (Chiang *et al.*, 2014). Por outro lado, pacientes com glicemias controladas ($A1c < 7\%$) não tiveram risco aumentado de manifestações radiológicas atípicas.

Se o risco de tuberculose está incrementado nos indivíduos com Diabetes, por outro lado, a gravidade da doença é maior nessa população. Uma meta-análise mostrou que o desfecho combinado de falência ao tratamento e morte durante o tratamento da TB é maior no grupo de pacientes com DM em relação a grupo sem DM (risco relativo 1.69, 95% CI 1.36-2.12) (Baker *et al.*, 2011). Similarmente, o risco de recaída após o tratamento para TB é maior no grupo com DM associada (risco relativo 3.89, 95% CI 2.43-6.23) do que no grupo controle (Baker *et al.*, 2011). Seis dos nove estudos inclusos nessa meta-análise revelaram que os pacientes diabéticos eram mais propensos a permanecerem com o escarro positivo 2-3 meses após o início do tratamento para a tuberculose. Neste estudo a gravidade da hiperglicemia, medida pela A1c, não se mostrou associada aos desfechos deletérios do tratamento da TB (Baker *et al.*, 2011).

Estudos realizados em países de baixa a média renda também vêm confirmando a associação de DM e a maior gravidade dos desfechos da TB. Pesquisadores realizaram um estudo prospectivo na Tanzânia e concluíram que a DM aumenta o risco de morte precoce entre os indivíduos com TB/DM HIV-negativos comparado aos pacientes com TB sem DM (risco relativo de morte nos primeiros 100 dias 5.09, 95% CI 2.36-11.02) (Faurholt-Jepsen *et al.*, 2013). Outro estudo prospectivo realizado na Correia do Sul, mostrou que o efeito combinado de DM e o fumo do cigarro aumenta o risco da mortalidade associada a TB em cerca de 6 vezes (hazard ratio: 5.78, 95% CI 1.09-30.56) (Reed *et al.*, 2013). Em suma, está demonstrado que a DM aumenta o risco de falha ao tratamento convencional tuberculostático. O impacto de outras potenciais co-morbidades (tabagismo, obesidade, idade avançada, co-infecção pelas hepatites virais e HIV) para o agravamento do quadro dos indivíduos com TB/DM ainda deve ser melhor estudado.

Evidências preliminares de estudos de farmacocinética sugerem que existe uma relação biologicamente plausível entre a DM e o desenvolvimento de resistências às drogas anti-TB. Um estudo mostrou que a concentração da rifampicina é reduzida entre os pacientes com TB/DM, comparado ao grupo de TB (Nijland *et al.*, 2006). Por outro lado, um trabalho recente realizado num hospital rural do sul da Índia, concluiu que entre os pacientes com tuberculose pulmonar confirmada, a DM está associada a um risco cerca de 3 vezes maior de desenvolver resistência à rifampicina (razão de risco ajustado = 2.96, 95% CI: 1.30-6.74) (Mehta *et al.*, 2015).

1.1.5. Tuberculose, HIV/AIDS e diabetes mellitus: a convergência de 3 epidemias

A tuberculose permanece um importante problema de saúde pública global, sendo a causa de morte número 1 entre os indivíduos infectados pelo HIV. A associação entre HIV e TB tem sido descrita desde o início da epidemia do HIV (início da década de 80). Por outro lado, a associação entre DM e TB é descrita desde a década de 30. Estima-se que a diabetes seja responsável por 15% dos casos globais de tuberculose (“*population attributable fraction*”) (Lonnroth *et al.*, 2014). Por exemplo, na Índia (nas províncias de Bihar, Uttarpradesh e Jharkhand), um trabalho prospectivo recente mostrou que 1 em cada 4 pacientes infectados pela TB apresentam concomitantemente DM (Disease, 2015). O quadro 3 resume os desfechos encontrados entre os pacientes TB co-infectados pelo HIV e naqueles com TB/DM.

Quadro 3. Comparação dos desfechos associados ao tratamento para tuberculose entre os indivíduos com TB/HIV e TB/DM.

TB/HIV	TB/DM
Risco de desenvolver TB ativa aumentado em cerca de 20x	Risco de desenvolver TB ativa aumentado em cerca de 3x
Dificuldade no diagnóstico dos casos de TB	Dificuldade no diagnóstico dos casos de TB
Perfil clínico de acordo com o CD4⁺	Perfil clínico de acordo com grau de controle glicêmico
Aumento das mortes associadas ao tratamento TB	Aumento das mortes associadas ao tratamento TB
Aumento das recorrências de TB	Aumento das recorrências de TB
Interação medicamentosa entre o tratamento para HIV e TB	Interação medicamentosa entre o tratamento para DM e TB
Aumento dos casos de TB-resistente a drogas	Dados inconclusivos

Fonte: elaboração própria do autor.

Sabemos que existem várias estratégias de prevenção da infecção por TB entre os indivíduos vivendo com o HIV. O início precoce da terapia antirretroviral combinada durante o tratamento tuberculostático reduz a mortalidade por TB (Abdool Karim *et al.*, 2011). Uma redução adicional da mortalidade é observada com a administração da terapia preventiva com isoniazida para a TB latente (Akolo *et al.*, 2010). Com relação a DM, várias estratégias têm sido apontadas como capazes de prevenir o seu desenvolvimento. Em relação a prevenção primária, é importante melhorar os estilos de vida, a dieta e reduzir o sedentarismo. Adicionalmente vários trabalhos recentes apontam para uma associação entre a exposição de antibióticos e o risco de desenvolver DM tipo 2 (Mikkelsen *et al.*, 2015). Sendo assim, uma estratégia de uso racional e controlado dos antibióticos será útil em termos de saúde pública para diminuir os casos de DM. Em relação à prevenção secundária, sabe-se que o risco de TB é maior entre os indivíduos diabéticos sem controle glicêmico adequado. Deste modo, é importante estudar quais são os melhores regimes antidiabéticos para proporcionar um melhor controle glicêmico para o indivíduo, mesmo durante a infecção pela TB.

Surpreendentemente, pouco se sabe sobre a interação entre a TB, HIV e DM. Um estudo caso-controle conduzido na Tanzânia, revelou que a associação entre DM e TB é mais significativa apenas na população HIV negativa, contrastando com a população HIV positiva, depois de se ajustar por fatores geradores de confusão (OR 4.2, 95% CI: 1.5-11.6, $p = 0.01$ vs. OR 0.1, 95% CI 0.01-1.8, $p = 0.13$, respectivamente) (Faurholt-Jepsen *et al.*, 2011). Claramente mais pesquisas serão necessárias para entender melhor a interação entre essas três doenças.

Dado que a literatura científica carece de informações sobre a prevalência da DM e da hiperglicemia entre os indivíduos co-infectados HIV/TB no Brasil e que existe grande relevância na condução de estudos para avaliar os efeitos dessas comorbidades na referida população, o presente trabalho se propõe a estudar a prevalência da DM e da hiperglicemia e as consequências da hiperglicemia em pacientes com diagnóstico de TB em seguimento na coorte clínica de pessoas vivendo com HIV do INI.

2. JUSTIFICATIVA

Existe uma lacuna no conhecimento científico relativo à epidemiologia da DM e da hiperglicemia em pacientes co-infectados pelo HIV/TB na América Latina e no Brasil em específico. Adicionalmente, desconhecemos até o momento, estudos que investigaram o impacto da mortalidade a longo prazo da hiperglicemia nos indivíduos co-infectados. Sendo assim, nos propomos a investigar a prevalência da DM e da hiperglicemia e as consequências da hiperglicemia entre os indivíduos co-infectados pelo HIV e tuberculose numa instituição de referência para doenças infecciosas no Rio de Janeiro.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Estudar as consequências da hiperglicemia em uma coorte de pessoas co-infectadas pelo HIV/TB e que iniciaram tratamento específico para TB no INI durante o período de 2010-2015.

3.2. Objetivos específicos

- (i) Estimar a prevalência da ocorrência da DM e da hiperglicemia em pacientes que iniciam tratamento para tuberculose;
- (ii) Avaliar o perfil sociodemográfico, clínico e imunológico dos pacientes HIV/TB
- (iii) Caracterizar o subgrupo de pacientes com DM co-infectados pelo HIV/TB, considerando o quadro clínico e terapêutico;
- (iv) Estimar a incidência cumulativa de DM após o início do tratamento para TB durante o período de 2010-2016;
- (v) Descrever a frequência e as causas de internação dos pacientes de acordo com o grau de glicemia durante o tratamento da TB;
- (vi) Estudar a morbimortalidade e seus fatores associados nos pacientes com HIV/TB de acordo com o grau de glicemia durante o tratamento da TB;

4. METODOLOGIA

4.1. Desenho do estudo

Estudo de coorte, observacional e retrospectivo.

4.2. Universo populacional

Pacientes adultos co-infectados por HIV e TB.

4.3. População de estudo

Pacientes adultos co-infectados por HIV e TB, e em seguimento na coorte clínica de HIV do INI no período de 2010-2015.

4.4. Critérios de inclusão

Pacientes adultos (≥ 18 anos de idade), soropositivos para HIV, em seguimento na coorte do INI; com suspeita ou confirmação do quadro de TB; e que iniciaram a terapia antituberculostática entre os anos de 2010-2015. Casos novos ou recorrências/recidivas de TB foram incluídos. As datas de corte para o início do tratamento da TB foram 01 de janeiro de 2010 até 31 de dezembro de 2015.

4.5. Critérios de exclusão

Gravidez ou aleitamento e episódio (s) de TB acompanhado (s) fora do INI.

4.6. Local da Pesquisa

O estudo foi realizado no INI, que se localiza no Rio de Janeiro. O INI é um centro de referência nacional para doenças infectocontagiosas, especialmente para o tratamento do HIV desde 1986. A sua missão é de prevenir, tratar, e evitar as sequelas decorrentes das doenças infecciosas. Atualmente, a coorte clínica de pessoas vivendo

com HIV/AIDS conta com mais de 6000 participantes em seguimento. Dados relacionados à prestação de serviços clínicos, testes de laboratórios e de hospitalização são registrados em uma base de dados. As recomendações relativas ao início da terapia antirretroviral seguem as diretrizes do Ministério da Saúde, que são periodicamente revistas por um painel de *experts* na área (Ms, 2015a). O tratamento para a tuberculose pulmonar é oferecido tanto em regime ambulatorial como em regime de internação, respeitando as normas técnicas do programa nacional de controle da Tuberculose (PNCT) (Ms, 2011). Por exemplo. O PNCT, recomenda 6 meses de tratamento para a forma pulmonar entre os co-infectados, começando por uma fase intensiva (i.e., onde a combinação de isoniazida, rifampicina, etambutol, e pirazinamida são administrados concomitantemente em comprimidos combinados por 2 meses) seguido por uma fase de manutenção (i.e., onde a combinação de isoniazida e rifampicina é administrada por 4 meses). Adicionalmente, o tratamento para a DM é oferecido em consulta ambulatorial de endocrinologia, e consiste em medidas higienodietéticas, anti-hiperglicemiantes orais, insulina, ou uma combinação de qualquer uma delas.

4.7. Definições operacionais e seleção da amostra de estudo

Uma análise de dados secundários extraídos dos prontuários relativas aos episódios de indivíduos HIV/TB foi conduzida. Especificamente focamos nos episódios que ocorreram entre os anos de 2010-2015. A base de dados original conta com a informação de cada episódio individual de TB, de modo que cada paciente apresenta no mínimo um episódio. Os episódios adicionais também foram registrados sempre que umas das condições seguintes ocorreu: (i) troca de esquema anti-TB; (ii) falha clínica no primeiro episódio de TB; (iii) recorrência de nova TB (i.e., tratou no passado com sucesso, mas recorre com novo episódio de doença); e (IV) abandono de seguimento durante episódio de tratamento prévio por no mínimo 2 meses. Neste trabalho analisamos somente os primeiros episódios para cada paciente, isto é, a unidade de análise foi cada paciente.

A tuberculose foi considerada confirmada caso o paciente apresente um quadro clínico e alterações radiológicas sugestivas associadas a um dos seguintes exames: baciloscopia positiva através da técnica de Ziehl-Nielsen ou Auramina; cultura positiva, diagnóstico histológico positivo na biópsia tecidual, ou positividade da

amostra pelo Xpert MTB/RIF. Por outro lado, o caso suspeito foi todo aquele paciente com clínica e radiologia suspeita de tuberculose, porém sem confirmação laboratorial. Para o presente trabalho, qualquer forma clínica de TB foi considerada - pulmonar e extrapulmonar/disseminada.

Pacientes com TB foram também classificados de acordo com o resultado da baciloscopia durante o início do tratamento - bacilíferos ou não bacilíferos.

A baciloscopia foi classificada em uma das seguintes categorias:

Negativa = não são encontrados bacilos álcool ácidos resistentes (BAAR) em 100 campos observados;

De 1 a 9 BAAR em 100 campos = relatou-se a quantidade de bacilos encontrados;

Positivo + = são encontrados de 10 a 99 BAAR em 100 campos;

Positivo ++ = é encontrada em média de 1 a 10 BAAR por campo, nos primeiros 50 campos observados

Positivo +++ = é encontrada em média mais de 10 BAAR por campo, nos primeiros 20 campos observados

A visita índice foi a visita na qual existiu a documentação de dispensação dos medicamentos anti-TB pela primeira vez. As visitas seguintes foram consideradas de seguimento/acompanhamento.

O tabagismo foi classificado de acordo com o uso do cigarro durante a consulta índice. Os casos com documentação de abandono de cigarro há menos de 1 ano da consulta índice ainda foram considerados fumantes. Por outro lado, os não tabagistas foram aqueles com ausência completa de histórico de tabagismo e/ou aqueles com interrupção do mesmo por mais de 1 ano.

Classificamos dislipidemia como níveis de HDL < 40 mg/dl e/ou LDL > 159 mg/dl (Catapano *et al.*, 2016).

4.8. Caso de tuberculose

Novo: indivíduo sem história prévia de tratamento de TB que se apresente com clínica e exames laboratoriais sugestivos de um quadro de TB ativa.

Recidiva/recorrência: ter concluído no passado um curso completo de tratamento da TB seguido por recorrência dos sintomas e critérios de TB ativa confirmados bacteriologicamente ou por prova terapêutica positiva.

A data de início dos casos de TB ativa se refere ao momento da dispensação dos medicamentos tuberculostáticos, enquanto que a data do fim se refere ao momento da conclusão do tratamento.

4.9. Caso de diabetes mellitus, hiperglicemia e euglicemia

A classificação de DM neste trabalho se resume na presença de qualquer um dos quatros critérios abaixo listados e estão em conformidade com os standards aprovados pela *American Diabetes Association* (ADA) e a OMS:

- 1- Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl em pelo menos 2 dosagens separadas;
- 2- Hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$ em pelo menos 2 dosagens separadas;
- 3- Uso prévio de pelo menos uma medicação oral antidiabética ou insulina;
- 4- Diagnóstico médico prévio de diabetes;

Esses critérios foram aplicados antes e durante o tratamento para TB ativa. O uso prévio da metformina isoladamente não constou como critério para definir DM, dada as suas amplas indicações de tratamento que não somente a DM (i.e., síndrome do ovário policístico, intolerância à glicose, síndrome metabólica).

A hiperglicemia durante o tratamento da tuberculose foi definida como sendo: todo aquele indivíduo, sem histórico prévio de DM, que apresentasse glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl e/ ou hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$ em pelo menos 2 dosagens separadas durante o período do tratamento anti-TB. A hiperglicemia aqui referida é também denominada de hiperglicemia de stress, e cursa com elevação transitória da concentração da glicose durante o tratamento da tuberculose, e diferencia-se da hiperglicemia crônica que habitualmente ocorre nos indivíduos sabidamente diabéticos (Dungan Km, 2009).

Apesar de não existir um consenso no que se refere a parâmetros de normalidade da glicose entre os indivíduos com TB, optamos aqui por definir euglicemia como todo aquele indivíduo que permaneceu com níveis de glicose sérica < 126 mg/dl durante o tratamento para TB.

4.10. Avaliação longitudinal seriada das glicemias séricas e hemoglobina glicada dos pacientes co-infectados HIV/TB e incidência de DM durante o período de seguimento

Conduzimos uma avaliação longitudinal das alterações da glicose sérica e da hemoglobina glicada antes, durante e após o curso do tratamento específico para TB. Todos os pacientes (i.e., independentemente dos níveis séricos da glicose durante o tratamento anti-TB) foram seguidos até 01 de dezembro de 2016 ou data do óbito ou data do último acompanhamento clínico (i.e., o primeiro dos 3 eventos a ocorrer foi considerado), para posterior confirmação do diagnóstico de DM. Após excluir os pacientes sabidamente diabéticos no início da terapia anti-TB, estimamos a taxa de incidência cumulativa de DM durante o período de estudo com os respectivos intervalos de confiança.

4.11. Controle glicêmico dos pacientes diabéticos

Determinado pelo nível da glicemia em jejum na consulta índice (consulta do diagnóstico de TB). Controle adequado (glicemia <126 mg/dl) e controle inadequado (glicemias \geq 126 mg/dl).

4.12. Medidas de desfecho

Os desfechos de interesse do estudo são:

- a) Prevalência da DM e da hiperglicemia entre os pacientes que iniciam tratamento para tuberculose na coorte;
- b) Desfechos de tratamento da TB de acordo com o grau de glicemia durante o tratamento da TB (euglicemia vs. hiperglicemia);
- c) Frequência e as causas de hospitalização relacionadas a TB de acordo com o grau de glicemia durante o tratamento da TB (euglicemia vs. hiperglicemia);
- d) Fatores preditores de mortalidade no primeiro ano após o início do tratamento de TB;

4.13. Desfecho relacionado a prevalência de hiperglicemia e DM

A proporção de indivíduos diabéticos durante o tratamento de TB dividida pela população da coorte no período de 2010-2015 reflete a prevalência da DM. Similarmente, a proporção de indivíduos que cursam com hiperglicemia durante o tratamento de TB dividida pela população da coorte no período de 2010-2015 reflete a prevalência da hiperglicemia. As estimativas dos limites inferiores e superiores e os respectivos intervalos de confiança de 95% foram calculados pelo procedimento de Wilson com correção de continuidade (Newcombe, 1998).

4.14. Desfecho relacionado a resposta para o tratamento de TB

Este desfecho foi classificado em categorias associadas ao tratamento anti-TB no final do tratamento da TB. No geral, o tratamento da TB pode ser favorável (cura bacteriológica e tratamento completo) ou adverso (falha bacteriológica, abandono de acompanhamento e morte).

4.14.1. Resultados do tratamento:

- 1) Cura bacteriológica: No final da terapia padrão de 6 meses para a TB, ao menos uma cultura torna-se negativa para *Mtb*.
- 2) Falha bacteriológica: baciloscopia ou cultura positiva no mês 5 após o tratamento, ou posteriormente.
- 3) Tratamento completo: documentação de tratamento completo para a TB durante o período recomendado para o mesmo.
- 4) Abandono de seguimento: documentação de ausência de seguimento nas consultas por mais de 2 meses durante o período de tratamento de TB.
- 5) Morte: evidência de morte durante o tratamento para a TB relacionada ou não a doença propriamente dita (“all-cause mortality”).

4.15. Desfechos relacionados à morbidade da TB

Frequência e causas de hospitalização desde o início até a conclusão do tratamento de TB de acordo com o grau de glicemia durante o tratamento de TB.

Para estimar as causas de hospitalização, revimos todos os resumos de alta hospitalar para extrair os principais diagnósticos levados em conta durante a internação. Adicionalmente, extraiu-se também os seguintes dados relativos a hospitalização: data de admissão e de alta hospitalar; indicação de terapia intensiva; indicação para hospitalização, e o status do tratamento anti-TB relativo à hospitalização (isto é, tratamento iniciado durante a internação ou ao longo do curso da doença).

4.16. Desfecho relacionado a sobrevida pós evento de TB

A sobrevida um ano após o início de tratamento para TB de acordo com o grau de glicemia durante o tratamento da TB foi estimada.

4.17. Coleta de dados

As seguintes variáveis foram extraídas após revisão criteriosa dos prontuários médicos: idade; sexo; categoria da TB; histórico de TB; contagem de CD4⁺ / CD8 e razão CD4⁺/CD8⁺; tabagismo; peso, altura e índice de massa corporal (IMC) próximos a data de dispensação da terapia anti-TB; status do tratamento da TARc (“naive” ou experimentado), duração da exposição a TARc; resistência a qualquer droga anti-TB; e marcadores de infecção pela hepatite B e hepatite C. Dados de parâmetros de laboratório, no início do tratamento da TB, como proteína C reativa (PCR), perfil lipídico, hepatograma, hemograma, albumina, creatinina sérica foram extraídos o mais próximo a data de início do tratamento anti-TB. A presença de cavidades e o padrão de miliaridade durante a apresentação inicial da doença relacionada a TB, foi avaliada pela leitura dos laudos técnicos produzidos pelo serviço de radiologia do INI.

4.18. Procedimentos

O peso e a altura foram estimados na visita índice. O peso estimado em Kg e altura em metros. A combinação destas duas variáveis foi utilizada posteriormente para o cálculo do IMC. Os seguintes critérios foram usados para definição do IMC:

baixo peso ou desnutrição [IMC < 18.5]; normal [IMC < 25 mais \geq 18.5]; sobrepeso [IMC < 30 mais \geq 25] e finalmente, obesidade [IMC \geq 30] (Khosla e Lowe, 1967).

4.19. Exames micobacteriológicos

As amostras biológicas foram preparadas para serem submetidas a exames micobacteriológicos segundo as diretrizes brasileiras (Ms, 2008). As culturas com crescimento positivo no meio de Löwenstein-Jensen, foram submetidas à identificação do complexo Mtb através do método bioquímico e imunocromatográfico (SD BIOLINE, TB Ag MPT64 rapid, Standard Diagnostics, Gyeonggi-do, the Republic of Korea) (Ms, 2008) Teste das proporções foi empregue para avaliar a sensibilidade as 4 drogas de primeira linha (rifampicina, isoniazida, etambutol, estreptomicina) (Ms, 2008).

4.20. Análise estatística

Inicialmente, estatística descritiva foi usada para avaliar a distribuição das variáveis. O teste de qui-quadrado foi empregue para comparar variáveis categóricas entre os 3 grupos (euglicemia, hiperglicemia e DM). Variáveis contínuas foram comparadas pelo teste de análise da variância ou teste de Kruskal-Wallis, em caso de distribuição normal ou assimétrica, respectivamente.

Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier de acordo com o grau de glicemia durante o tratamento da TB foram estimadas e comparadas com o teste de log-rank.

Um modelo de proporção de Cox foi empregue para estimar a associação entre a hiperglicemia durante o tratamento e a mortalidade no primeiro ano após o início do tratamento. As variáveis que sabidamente influenciam no desfecho final e aquelas que foram estatisticamente significantes na análise univariada de mortalidade após o primeiro ano— sexo, idade, hospitalização relacionado á TB, CD4⁺, hemoglobina, albumina -foram introduzidas no modelo ajustado. Nos casos das variáveis que apresentassem dados incompletos (“missing data”) e que entraram no modelo ajustado, optamos por analisar apenas os sujeitos com dados completos.

O nível de significância foi de 5% (bi caudado) para todas as análises. Os dados foram analisados no programa estatístico SPSS (versão 23.0, IBM Statistics, Chicago, IL, USA) e o programa Prism (versão 6.0, GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

5. ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa foi conduzida de acordo com as normas de Boas Práticas Clínicas e a Declaração de Helsinque de 2008. O projeto longitudinal observacional da coorte HIV/INI está registrado no comitê de ética em pesquisa (CEP) com o número 0032.0.009.000-10. O protocolo deste estudo também foi submetido e aprovado no comitê de ética em pesquisa (CEP) do INI com o seguinte registro - 61498516.8.0000.5262. O termo de consentimento informado e esclarecido foi dispensado dada a natureza retrospectiva do presente trabalho.

Os resultados deste trabalho foram usados para obtenção do grau de mestre do aluno José Moreira, no curso de pesquisa clínica em doenças infecciosas do INI.

6. RESULTADOS

Esta dissertação resultou na produção de um artigo científico.

Transient hyperglycemia during tuberculosis treatment increases morbidity and mortality in a cohort of HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil.

Background: Transient hyperglycemia occurs in tuberculosis (TB), but the long-term impact is unknown. We estimated the prevalence of hyperglycemia and compared the TB outcome, and 1-year mortality rate according to the glycemic status noted during TB treatment.

Methods: We conducted a retrospective cohort analysis by following adult patients who showed TB and HIV co-infection and started receiving TB treatment at the Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Brazil between 2010-2015. Diabetes Mellitus (DM) and hyperglycemia were defined according to American Diabetes Association. After excluding for known DM at baseline, cumulative incidence of DM was calculated as the proportion of participants who developed new-onset DM after TB treatment initiation during 2010-2016. TB outcome was classified as successful or adverse (i.e., treatment failure, abandonment, and death). Kaplan-Meier survival curves were compared by the log-rank test based on the glycemic status of patients. A multivariate Cox regression model was used to assess the association between hyperglycemia and 1-year mortality. Two-sided p values < 0.05 were considered statistically significant. **Results:** We identified 414 euglycemic patients (87.5%), 49 hyperglycemic patients (10.3%), and 10 patients with known DM (2.1%). Diabetic patients were older compared to the euglycemic and hyperglycemic patients (47.9 vs. 37 vs. 39.7 years, respectively, $p = 0.001$). Hyperglycemic patients were more likely to have mycobacteremia and dyslipidemia as compared with euglycemic and diabetic patients (29.8% vs. 13.3% vs. 14.3%, $p = 0.01$; 90% vs. 67.5% vs. 42.9%, $p = 0.002$, respectively). The cumulative incidence of DM in the cohort during study period was 4.9% (95% CI: 3.2-7.4), but significantly higher in hyperglycemic [44.9%(30.9-59.6)] vs. euglycemic group [0.24%(0.01-1.55)]. Hyperglycemia was associated with adverse outcomes (71.4% vs. 24.6%, $p < 0.0001$) compared to euglycemia. Crude 1-year mortality was significantly higher in patients with hyperglycemia compared with euglycemia (48.9% vs. 7.9%; unadjusted HR: 5.79 (3.74-8.96)). In the adjusted Cox model, hyperglycemia remained significant factor for increased 1-year mortality (adjusted HR: 3.72 (2.17-6.38)). **Conclusions:** Transient hyperglycemia frequently occurs in HIV-infected patients who commence TB treatment, and it increases the risks of adverse TB outcomes and 1-year mortality. Glucose testing during TB treatment detects patients at risk of adverse outcome.

Keywords: hyperglycemia, diabetes mellitus, tuberculosis, mortality, Brazil.

Introduction

Tuberculosis—a disease caused by the *Mycobacterium tuberculosis* complex—is the leading cause of death among people infected with human immunodeficiency virus (HIV), accounting for one in five HIV-related deaths (Who, 2016b). Tuberculosis (TB) and diabetes mellitus (DM) co-morbidity is of utmost importance due to the detrimental effects of DM in patients with TB. Diabetes mellitus increases the risk of TB and relapse after TB treatment by a factor of approximately three and four, respectively (Jeon e Murray, 2008) and doubles the risk of the combined outcome of treatment being failure and death (Baker *et al.*, 2011).

In contrast, TB induces a state of secondary hyperglycemia and insulin resistance in individuals with or without a history of DM (Oluboyo e Erasmus, 1990; Jawad *et al.*, 1995; Tabarsi *et al.*, 2014). Hyperglycemia is a marker of illness severity and a well-recognized predictor of mortality across a diverse spectrum of conditions, including pneumonia (Mcalister *et al.*, 2005), sepsis (Van Vught *et al.*, 2016), and critically illness (Van Den Berghe *et al.*, 2001; Krinsley, 2003). In a case-control study, investigators found that TB patients with hyperglycemia at enrollment are at a higher risk of short-term adverse outcomes (Boillat-Blanco *et al.*, 2016). In another study the presence of hyperglycemia during TB did not influence the treatment outcomes (Tabarsi *et al.*, 2014).

The association between TB outcome and the presence of hyperglycemia has been evaluated by cross-sectional studies, resulting in an overestimation of DM during the initial TB treatment (Kibirige *et al.*, 2013; Moreno-Martinez *et al.*, 2015; Bailey *et al.*, 2016; Workneh *et al.*, 2016). Moreover, the long-term impact of hyperglycemia on TB outcome is unknown, particularly in the context of HIV co-infection. Therefore, we evaluated the prevalence of hyperglycemia among patients co-infected with HIV and TB who started anti-tuberculosis treatment in Rio de Janeiro, Brazil. Additionally, we compared the TB treatment outcome and 1-year mortality rate according to the glycemic status of patients during TB treatment.

Methods

Study setting

The Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) is a regional reference center for the research and care of HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. It has a clinical cohort of more than 9000 HIV-infected subjects in active follow-up. Further details about the cohort have been described elsewhere (Grinsztejn *et al.*, 2013). INI offers an outpatient facility, an emergency department, a day-clinic, and an inpatient care unit (comprising of a 4-bed intensive care unit) and is funded by the Brazilian National Health Care System. A longitudinal database maintains in-hospital and outpatient clinical information on patients receiving care. Patients received free treatment for TB/HIV co-infection and physicians followed the Brazilian national guidelines for the treatment of TB and HIV infection (Ms, 2011; 2015b).

Study population

We included consecutive, HIV-infected adults (≥ 18 years) registered at the HIV INI cohort who had started TB treatment during the period from January 1, 2010 to December 31, 2015. We then followed those patients until December 1, 2016, the date of death, last clinical visit, or day of loss of follow-up, whichever occurred first. Patients who were pregnant at the time of TB treatment initiation, those who received TB treatment outside INI, or those still undergoing treatment were excluded from the analysis.

Selection of study sample

The original dataset contained information on each TB episode experienced by individual patients. Each patient record showed at least one episode and possible additional episodes if the treatment scheme was changed (i.e., failed TB treatment) or if the patient re-started treatment after abandoning it once (i.e., no follow-up for more than two months). In this study, we analyzed only the first episodes of TB for each patient; therefore, the unit of analysis was each patient.

Data collection

Sociodemographic, clinical, laboratory, microbiology, and TB treatment variables were extracted from the patient's medical records. Furthermore, variables related to HIV infection such as the category of acquisition, time since diagnosis, highly active antiretroviral therapy (HAART) status, and immune-virological parameters were also extracted. Information related to potential co-morbidities during TB treatment that could influence the outcome such as hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) co-infection, smoking, malnutrition, and dyslipidemia was extracted. Complete blood counts, C-reactive protein (CRP), lipid panel, liver function, creatinine, and albumin levels were measured at the time of TB enrollment. Experienced radiologists evaluated the chest images for findings such as the presence of cavitation and a military pattern. Body mass index (BMI) was calculated as the weight in kilograms divided by height in meters squared. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex in culture-positive cases was conducted using biochemical and immune-chromatography methods (SD BIOLINE, TB Ag MPT64 rapid[®], Standard Diagnostics, Gyeonggi-do, the Republic of Korea) (Fandinho *et al.*, 1997). Additionally, testing for drug resistance was done for the first-line TB drugs using the proportion method (Ms, 2008).

Operational definitions

We included patients who started TB treatment independent of disease confirmation. The confirmation of the diagnosis of TB was primarily based on a positive acid-fast bacilli (AFB) smear from the sputum or extra-pulmonary samples, mycobacterial culture, histopathology, and in some cases, was supported by Xpert[®] MTB/RIF testing (Cepheid Solutions, Sunnyvale, CA, USA). Alternatively, suspected cases were empirically treated based on suggestive clinical symptoms coupled with an abnormal chest image. Patients with TB were included if it was their first diagnosis of the disease (i.e., new TB cases) or if the patient had a history of successfully

completed TB treatment but presented with new symptoms suggestive of TB (i.e., recurrent TB). We classified the TB according to the status of the AFB smear at the time of presentation (i.e., smear positive or negative) and area that the disease was confined to (i.e., pulmonary or extra-pulmonary disease). Mycobacteremia was defined as the positive growth of *Mycobacterium tuberculosis* in blood specimens.

HCV co-infection was defined by positive HCV antibodies, HBV by positive hepatitis B surface antigen, and dyslipidemia as LDL > 159 and/or HDL < 40 mg/dl. Malnutrition was determined as being underweight at the time of patient enrollment (BMI < 18.5 kg/m²).

Recent HIV diagnosis was defined as an HIV diagnosis within two months of TB diagnosis.

TB resistance refers to TB illness with documented resistance to any of the four drugs tested on the patient (isoniazid, rifampin, streptomycin, and ethambutol).

The overall TB treatment outcome was classified as successful or adverse. Successful treatment refers to cured infection or completed TB treatment. Adverse outcome includes treatment failure, treatment discontinuation, and death due to any cause. Treatment failure was indicated by smear or culture positivity at or after 5 months of anti-TB treatment.

TB-related hospitalization was defined as a hospital admission related to TB treatment, anti-TB treatment toxicity, or complication secondary to TB. All diagnoses listed in the discharge report were revised, and the admissions were further classified according to the presence of other opportunistic conditions. Hospitalizations in which the primary cause of admission was not TB were excluded. Among hospitalized patients, the proportion of intensive care unit (ICU) admissions and hospital readmissions were computed.

Longitudinal evaluation of glycemic changes and the incidence of diabetes during follow-up

Glucose testing is part of the routine work-up for co-infected HIV/TB patients in our institution. A longitudinal analysis of changes in blood glucose after TB treatment initiation was performed during a period of six-years [2010-2016]. After excluding, those with known DM, the cumulative incidence of DM was calculated as the proportion of participants who developed new-onset DM after TB treatment initiation during the study period, using cumulative incidence estimates with 95% confidence limits. Blood glucose testing (Dimension® Clinical Chemistry System, SIEMENS Healthcare Diagnostics Inc., Malvern, PA, USA) was conducted by measuring the fasting plasma glucose and the glycated hemoglobin (A1c) level using anticoagulated plasma specimens. In some subjects, the blood glucose levels before TB treatment initiation (i.e., since entry in the HIV cohort) were available.

Diagnosis of diabetes mellitus, hyperglycemia and euglycemia

We defined DM according to the current American Diabetes Association guideline (Chamberlain *et al.*, 2016). The term "diabetes mellitus" was defined as a condition with known

history of diabetes before TB treatment initiation or the use of oral anti-diabetic medication or insulin as chronic medication. Prior use of metformin alone was deemed insufficient to consider DM due to the wide range of other therapeutic indications for metformin.

Hyperglycemia was defined as at least two blood glucose measurements ≥ 126 mg/dl in a fasting state during the entire period of TB treatment. Alternatively, euglycemia was defined as measurements of blood glucose < 126 mg/dl.

For the purpose of clarity, the term "hyperglycemia" refers to a transient, often dynamic disorder characterized by an elevation in blood glucose concentration that responds to changes in the disease course, and is usually restricted to patients without previous evidence of diabetes (Dungan Km, 2009).

For patients with a previous diagnosis of DM, the duration from the time of DM diagnosis, the type of treatment, and the glucose control levels were documented.

Outcomes

First, we estimated the prevalence of hyperglycemia during TB treatment. Second, we compared TB treatment outcomes and the 1-year mortality rate after TB treatment initiation according to glycemic status of patients.

Statistical analysis

Descriptive analyses were performed to characterize the distributions of several variables. Chi-square test was used to compare categorical variables between the study groups (i.e., euglycemia, hyperglycemia, and DM). Continuous variables were compared between the study groups using analysis of variance or Kruskal-Wallis test if those were found to be normally or non-normally distributed, respectively.

Kaplan-Meier survival curves were compared between those with hyperglycemia and euglycemia during TB treatment using the log-rank test. A multivariable Cox proportional hazard models was used to determine the association between hyperglycemia during TB treatment and 1-year mortality. For patients who were lost to follow-up before one year, the follow-up time until their last known assessment of vital status was determined and the data were censored thereafter. The crude associations between death and hyperglycemia were estimated by hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI). The covariates that were univariately associated with 1-year mortality and those that have been showed to predict mortality – gender, age, TB-related hospitalization, cluster of differentiation (CD4⁺) cell count, baseline hemoglobin, and albumin -were used in this model. Further, those confounders were included in a stepwise manner and remained in the model if the adjusted association differed from the unadjusted HR by more than 10%. We dealt with missing data using the listwise deletion method (or complete case analysis). A two-tailed p -value < 0.05 was considered statistically significant. The SPSS (version 23.0, IBM statistics, Chicago, IL, USA) and

GraphPad Prism (version 6.0, GraphPad Software, San Diego, CA, USA) software were used for all statistical analyses.

Results

Between 2010 and 2015, we identified 614 TB episodes in patients that were actively followed in the HIV INI cohort (Figure 1). We further limited our sample to patients with first episodes of TB, which corresponded to 504. Thirty-one subjects were excluded from the study for the following reasons: 28 were followed for TB outside our unit, two were undergoing treatment for TB, and one was pregnant at the time of TB treatment initiation.

Our final study sample consisted of 473 individuals. The characteristics of the cohort are described in Table 1. The mean age of patients was 37.5 (\pm 10.3) years with a predominance of male patients (68.5%) in the study. The ethnicity of 68.7% study participants was non-white and over 60% patients had received formal education of up to 8-years. We confirmed microbiologically the diagnosis of TB in 78% patients and nearly half presented with pulmonary TB (44.6%). The median time from HIV diagnosis to TB treatment initiation was 11 (interquartile range: 0-87) months, and approximately one-third of the patients had received a recent HIV diagnosis (30%).

Based on the analyses of glucose changes during TB treatment, we identified 414 euglycemic subjects [87.5%, 84.1-90.3], 49 hyperglycemic subjects without a prior history of DM [10.3%, 7.8-13.5], and 10 known diabetic subjects [2.1%, 1-3.9] (Supplementary Figure 1A). The median time from TB treatment initiation to the diagnosis of hyperglycemia was 30 (interquartile range:5-101) days. There was no difference in the proportion of subjects already receiving highly active antiretroviral therapy (HAART) at the time of TB diagnosis between euglycemic, hyperglycemic, and diabetic subjects (50% vs. 46.9% vs. 70%, $p=0.41$, respectively). The mean time from TB diagnosis to HAART initiation for those who were HAART-naïve at time of TB diagnosis was 1.54 ± 3.7 months. Efavirenz-based HAART was the anchor drug of choice in the majority of participants (65.4%).

Diabetic patients were older compared to the euglycemic and hyperglycemic patients (47.9 vs. 37 vs. 39.7 years, respectively, $p = 0.001$). The sex distribution (male = 67.6% vs. male =75.5% vs. male = 70%, $p = 0.53$) and BMI values (20.2 ± 3.5 vs. 19.2 ± 3.9 vs. 19.4 ± 2.72 kg/m², $p = 0.18$) was similar between the euglycemic, hyperglycemic, and diabetic group. The hyperglycemic group had a shorter TB treatment duration (4.43 ± 3.4 vs. 6.49 ± 3.8 vs. 7.3 ± 3.26 months, $p = 0.001$) and were more likely to have mycobacteremia and dyslipidemia as compared with euglycemic and diabetic groups (29.8% vs. 13.3% vs. 14.3%, $p = 0.01$; 90% vs. 67.5% vs. 42.9%, $p = 0.002$, respectively) (Supplementary Figure 1B and 1C). Furthermore, patients with DM had more frequently cavitation on chest image compared to hyperglycemic and euglycemic groups (50% vs. 23.4% vs. 15.3%, $p = 0.007$, respectively).

We then compared the groups in terms of the laboratory parameters obtained at treatment enrolment (Table 2). Supplementary Figure 2 and 3 shows the main laboratory parameters stratified according to glycemic status of patients during TB treatment and includes previous known diabetics. Individuals who were diabetic and hyperglycemic had higher glucose levels compared to euglycemic controls (178 [129-205] vs. 112 [82-137] vs. 87 [79-97] mg/dl, $p < 0.0001$, respectively). Patients with hyperglycemia had a higher serum creatinine (1.02 [0.85-1.37] vs. 0.96 (0.73-1.04) vs. 0.85 [0.72-1.05] mg/dl, $p < 0.0001$) and CRP (11.35 [3.89-20.2] vs. 8.11 (5.86-13) vs. 6.49 [1.9-14.2] mg/dl, $p = 0.02$), compared to patients with DM and euglycemia.

For the 10 known diabetic patients, the median time of diabetes diagnosis was recorded as 7.6 years and therapy consisted of oral anti-hyperglycemic drugs, a combination of oral anti-hyperglycemic drugs and insulin, insulin monotherapy, and lifestyle measures in four, three, two, and one subjects, respectively. Glycemic control was found to be inadequate (fasting plasma glucose ≥ 126 mg/dl) and adequate (< 126 mg/dl) in eight and two patients, respectively.

Longitudinal evaluation of glycemic changes and the incidence of diabetes during follow-up

Fifty-five percent of the patients had blood glucose levels immediately before TB treatment initiation. The mean glucose concentration before TB treatment onset was higher in the diabetic group compared to hyperglycemic and euglycemic group (175 ± 56 vs. 86 ± 14 vs. 88 ± 20 mg/dl, $p < 0.001$, respectively). We then followed the patients after TB treatment initiation from 2010-2016 (mean follow-up time: 36.6 ± 24.9 months). After excluding patients with previously known DM ($n = 10$), those who died during TB treatment ($n = 57$), and those who were lost to follow-up ($n = 27$), we analyzed the presence of new-onset DM at the end of the study period (Supplementary Figure 4). A total of 22 (32%) subjects developed DM in hyperglycemic group compared to 1 (0.28%) in euglycemic group during follow-up. The cumulative incidence of DM in the total cohort during 2010-2016 was 4.9% (95% CI: 3.2-7.4), but significantly higher in hyperglycemic [44.9%(30.9-59.6)] compared to euglycemic group [0.24%(0.01-1.55)].

Treatment outcomes and 1-year mortality rate according to patient glycemic status

We next compared the TB treatment outcomes according to the glycemic status of patients (Table 3). The hyperglycemic group experienced unfavorable events (i.e., treatment failure, loss to follow-up, death) more frequently after treatment initiation compared to the euglycemic group (71.4% vs. 24.6%, $p < 0.0001$) (Figure 2A). Moreover, hyperglycemia was associated with a higher proportion of TB-related hospitalization than that recorded for euglycemic patients (83.7% vs. 52.9%, $p < 0.0001$) (Figure 2B). Furthermore, the length of hospitalization (45.5 [20.5-72.5] vs. 14 [8-24] days, $p < 0.0001$) and the proportion of ICU admissions were higher in the hyperglycemic group than in the euglycemia patient group (72.5% vs. 16.6%, $p < 0.0001$) (Figure 2C).

The indicators for hospital admission in the hyperglycemic group of patients were treatment initiation (77.5%), TB-related complications (17.5%), and other indications (5%). The majority of patients in the hyperglycemic group were diagnosed with TB upon hospital admission (77.5%), and 22.5% were admitted during anti-TB therapy. Similar to the findings in the hyperglycemic group, euglycemic subjects were admitted for TB treatment initiation (75.4%), TB-related complications (10.9%), anti-TB toxicity (9%), and other indications (4.7%). Opportunistic conditions occurred in 21 (30.4%) euglycemic patients and included *Pneumocystis Jirovecy* pneumonia (7), Cytomegalovirus infection (3), Kaposi sarcoma (3), neurotoxoplasmosis (3), *Cryptococcus* infection (2), histoplasmosis (2), cryptosporidiosis (1), esophageal candidiasis (1), and disseminated sporotrichosis (1). In four admissions, more than one opportunistic condition occurred simultaneously with TB diagnosis. In the hyperglycemic group, the deleterious effects of hyperglycemia during TB treatment remained significant, even when compared to those with known DM before the TB diagnosis (Supplementary Table 1). The crude 1-year mortality was significantly higher in patients with hyperglycemia compared with euglycemic patients (48.9% vs. 7.9%; unadjusted HR: 5.79 (3.74-8.96)]. Similarly, the mean survival time after treatment initiation was lower in the hyperglycemic group compared to the euglycemic group (963 [95% CI 683-1242] vs. 2103 [95% CI 2025-2182] days). Figure 3 shows the survival curves according to glycemic status. In a multivariable Cox regression analysis, patients with hyperglycemia had an increased risk of mortality at 1-year after TB treatment initiation compared to patients with euglycemia (adjusted HR: 3.72 (2.17-6.38)] (Supplementary Figure 5 & Supplementary Table 2).

Discussion

We found that transient hyperglycemia frequently occurs in HIV-infected patients who started TB treatment in Rio de Janeiro, Brazil, and it increased the risks of an adverse TB outcome and 1-year mortality.

This is the first analysis that explores the association between hyperglycemia during TB therapy and long-term mortality in patients co-infected with HIV and TB. The study population was well defined and TB was confirmed in almost 80% patients with positive culture results in 61% patients. Moreover, we examined the clinical and laboratory characteristics presented at disease enrollment that might be associated with hyperglycemia. Although we found that hyperglycemic patients are at a higher risk of DM (i.e., cumulative incidence of DM during 2010-2016: 44.9% (30.9-59.6)), we must interpret this finding with caution because fewer patients developed DM in the follow-up, and therefore, we were unable to perform an adjusted analysis that would take into consideration other confounders such as duration of HAART use, the scheme of HAART, and BMI. Another explanation for the lower proportion of patients presenting with new-onset DM in our study was the duration of follow-up. Diabetes mellitus is a chronic and slowly progressive disease and its risk of incidence might increase proportionally with the period of observation.

Similarly, we could not investigate the impact of DM on long-term mortality because our study was underpowered (i.e., limited DM sample group) to perform such analysis. Further, given that 80% of hyperglycemic patients had developed hyperglycemia during their hospitalization for TB, our findings reflect a more appropriate representation of known hospital-related hyperglycemia that is associated with deleterious outcomes in both ICU and non-ICU settings (Leonidou *et al.*, 2007; Schuetz *et al.*, 2012; Tiruvoipati *et al.*, 2012; Van Vught *et al.*, 2016). Next, although we excluded patients treated for TB in other clinics, we cannot exclude with certainty that hyperglycemia was the result of interventions known to affect the glucose levels (i.e., co-administration of hyperglycemic and TB drugs; steroids; catecholamines). Finally, blood glucose results measured by A1c testing were unavailable for some patients (i.e., 88% did not have baseline A1c results). As a result, we might have had misclassified hyperglycemia in patients that actually had prevalent but unrecognized DM in the setting of an acute infectious insult. However, to limit the impact of this confounder, we verified the glucose levels before commencing TB treatment in 35/49 (71%) hyperglycemic patients to rule-out prevalent DM in this latter group (i.e., mean glucose concentration before TB treatment initiation in the hyperglycemic group: 86 ± 14 mg/dl).

Our result that shows the negative impact of hyperglycemia during TB treatment is consistent with a previous case-control study conducted in Dar es Salaam, Tanzania (Boillat-Blanco *et al.*, 2016), where the investigators concluded that fasting capillary glucose levels obtained at the time of TB enrollment of patients were significantly associated with an adverse TB outcome (adjusted OR: 3.32; 95% CI: 1.20-9.14). However, in that study, the median follow-

up was 5 months after TB treatment initiation, and the proportion of HIV/TB co-infection was 32%. Here, we confirm that hyperglycemia affects mortality in the long-term, particularly in the setting of HIV/TB co-infection. In another study, conducted in Tehran, Iran investigators found no associations between glucose status and treatment outcomes (Tabarsi *et al.*, 2014). We hypothesized that differences in the association between hyperglycemia and TB treatment outcomes might be due to number of reasons such as power of the study (i.e., larger sample size means higher probability to detect adverse TB outcomes), presence of effects modifiers (i.e., HIV, malnutrition, smoking, drug abuse), and the cut-off used to define hyperglycemia in each study. As can be seen, further prospective studies with large number of patients are required.

Previous studies have shown that TB induced stress hyperglycemia (due to general inflammatory factors triggered by active TB), especially in the first months after treatment initiation, but thereafter, there is a return to a euglycemic state (Bloom, 1969; Seth *et al.*, 1982; Oluboyo e Erasmus, 1990; Jawad *et al.*, 1995; Basoglu *et al.*, 1999; Tabarsi *et al.*, 2014; Ogbera *et al.*, 2015; Boillat-Blanco *et al.*, 2016). Likewise, in our cohort, the median time from TB treatment initiation to hyperglycemia detection was 30 days, and 68% of those patients further normalized to euglycemic state. The transitory hyperglycemia may also be explained by the occurrence of early phase hyperglycemia induced by rifampicin administration (Takasu *et al.*, 1982; Sharma *et al.*, 1986). Whatever the precise reason, this finding reinforces the need to repeat glucose measurements in order to confirm DM diagnosis.

Given the differences in the clinical and laboratory results between patients with hyperglycemia and euglycemia, we concur with the previous results that hyperglycemia is an early surrogate marker of abnormal metabolic derangement and insulin resistance (i.e., higher proportion of dyslipidemia and higher concentration of TC/HDL and TG/HDL ratios) that is unmasked in the context of active TB disease (Dungan Km, 2009; Boillat-Blanco *et al.*, 2016). In addition, those with hyperglycemia had evidence of severe TB illness reflected by the higher frequency of mycobacteremia in this group. Cumulatively, these data suggest that hyperglycemia during TB therapy has a multifactorial mechanism including the patient's underlying glucose intolerance and severity of illness.

The interplay between DM and TB in HIV-infected individuals, especially in settings that are coupled with an HIV/TB epidemic, remains largely unknown. Studies that addressed the association between DM and TB according to HIV status have produced conflicting results. In one study, investigators found no association between TB and DM in HIV-infected subjects (adjusted OR: 0.1, 95% CI: 0.01-1.8) compared to HIV-uninfected subjects (adjusted OR: 4.2, 95% CI: 1.5-11.6)(Faurholt-Jepsen *et al.*, 2011). In another study, the presence of HIV co-infection was protective for TB/DM associations after adjustments for confounders (adjusted OR: 0.32, 95% CI: 0.32-0.79)(Kibirige *et al.*, 2013). Although the exact mechanism for this

opposite effect of HIV remains to be elucidated, one explanation is the co-administration of co-trimoxazole, which has been found to cause hypoglycemia, in HIV-infected subjects (Strevel *et al.*, 2006). Clearly, more research is needed to elucidate the strength of the interaction between TB and DM in people with HIV.

The implications of our study findings are three-fold. First, routine blood glucose testing during TB treatment identified those at a higher risk of adverse TB outcome and mortality. Second, hyperglycemia during TB illness might detect those at a higher risk of developing DM later, after the completion of TB treatment. In theory, early identification of such individuals would facilitate access to care and treatment and would reduce DM disease complications. The efficacy and cost-efficacy of such screening programs for patients with hyperglycemia after TB remains to be addressed. Lastly, the optimal target for glucose management is not clear and further research should be conducted to investigate the impact of glucose-lowering interventions in this context.

In conclusion, transient hyperglycemia frequently occurs in HIV-infected patients who commence TB treatment and it increases the risks of adverse TB outcome and 1-year mortality.

References

1. WHO: **Global Tuberculosis Report 2016**. 2016.
2. Jeon CY, Murray MB: **Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies**. *PLoS medicine* 2008, **5**(7):e152.
3. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lonnroth K, Ottmani SE, Goonesekera SD, Murray MB: **The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review**. *BMC medicine* 2011, **9**:81.
4. Oluboyo PO, Erasmus RT: **The significance of glucose intolerance in pulmonary tuberculosis**. *Tubercle* 1990, **71**(2):135-138.
5. Jawad F, Shera AS, Memon R, Ansari G: **Glucose intolerance in pulmonary tuberculosis**. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association* 1995, **45**(9):237-238.
6. Tabarsi P, Baghaei P, Marjani M, Vollmer WM, Masjedi MR, Harries AD: **Changes in glycosylated haemoglobin and treatment outcomes in patients with tuberculosis in Iran: a cohort study**. *Journal of diabetes and metabolic disorders* 2014, **13**(1):123.
7. McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie TJ: **The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia**. *Diabetes care* 2005, **28**(4):810-815.
8. van Vught LA, Wiewel MA, Klein Klouwenberg PM, Hoogendijk AJ, Scicluna BP, Ong DS, Cremer OL, Horn J, Bonten MM, Schultz MJ *et al*: **Admission Hyperglycemia in**

- Critically Ill Sepsis Patients: Association With Outcome and Host Response.** *Critical care medicine* 2016, **44**(7):1338-1346.
9. Krinsley JS: **Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients.** *Mayo Clinic proceedings* 2003, **78**(12):1471-1478.
 10. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R: **Intensive insulin therapy in critically ill patients.** *The New England journal of medicine* 2001, **345**(19):1359-1367.
 11. Boillat-Blanco N, Ramaiya KL, Mganga M, Minja LT, Bovet P, Schindler C, Von Eckardstein A, Gagneux S, Daubenberger C, Reither K *et al.*: **Transient Hyperglycemia in Patients With Tuberculosis in Tanzania: Implications for Diabetes Screening Algorithms.** *The Journal of infectious diseases* 2016, **213**(7):1163-1172.
 12. Kibirige D, Ssekitoleko R, Mutebi E, Worodria W: **Overt diabetes mellitus among newly diagnosed Ugandan tuberculosis patients: a cross sectional study.** *BMC infectious diseases* 2013, **13**:122.
 13. Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA: **Prevalence and Associated Factors of Diabetes Mellitus among Tuberculosis Patients in South-Eastern Amhara Region, Ethiopia: A Cross Sectional Study.** *PloS one* 2016, **11**(1):e0147621.
 14. Moreno-Martinez A, Casals M, Orcau A, Gorrindo P, Masdeu E, Cayla JA: **Factors associated with diabetes mellitus among adults with tuberculosis in a large European city, 2000-2013.** *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2015, **19**(12):1507-1512.
 15. Grinsztejn B, Luz PM, Pacheco AG, Santos DV, Velasque L, Moreira RI, Guimaraes MR, Nunes EP, Lemos AS, Ribeiro SR *et al.*: **Changing mortality profile among HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil: shifting from AIDS to non-AIDS related conditions in the HAART era.** *PloS one* 2013, **8**(4):e59768.
 16. **MS: MANUAL DE RECOMENDAÇÕES PARA O CONTROLE DA TUBERCULOSE NO BRASIL.** 2011.
 17. **MS: Protocolo clinico e diretrizes terapeutics para manejo da infeccao pelo HIV em adultos.** 2015.
 18. Fandinho FC, Grinsztejn B, Veloso VG, Lourenco MC, Werneck-Barroso E, Joao E, Nogueira SA, Fonseca Lde S: **Diagnosis of disseminated mycobacterial infection: testing a simple and inexpensive method for use in developing countries.** *Bulletin of the World Health Organization* 1997, **75**(4):361-366.

19. MS: **Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2008.** 2008.
20. Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF, Jr., Neuman A: **Diagnosis and Management of Diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes.** *Ann Intern Med* 2016, **164**(8):542-552.
21. Dungan KM BS, Preiser JC: **Stress hyperglycaemia.** *Lancet* 2009, **373**(May 23):1798-1807.
22. Schuetz P, Kennedy M, Lucas JM, Howell MD, Aird WC, Yealy DM, Shapiro NI: **Initial management of septic patients with hyperglycemia in the noncritical care inpatient setting.** *The American journal of medicine* 2012, **125**(7):670-678.
23. Leonidou L, Mouzaki A, Michalaki M, DeLastic AL, Kyriazopoulou V, Bassaris HP, Gogos CA: **Cytokine production and hospital mortality in patients with sepsis-induced stress hyperglycemia.** *The Journal of infection* 2007, **55**(4):340-346.
24. Tiruvoipati R, Chiezey B, Lewis D, Ong K, Villanueva E, Haji K, Botha J: **Stress hyperglycemia may not be harmful in critically ill patients with sepsis.** *Journal of critical care* 2012, **27**(2):153-158.
25. Bloom JD: **Glucose intolerance in pulmonary tuberculosis.** *The American review of respiratory disease* 1969, **100**(1):38-41.
26. Ogbera AO, Kapur A, Abdur-Razzaq H, Harries AD, Ramaiya K, Adeleye O, Kuku S: **Clinical profile of diabetes mellitus in tuberculosis.** *BMJ open diabetes research & care* 2015, **3**(1):e000112.
27. Basoglu OK, Bacakoglu F, Cok G, Sayiner A, Ates M: **The oral glucose tolerance test in patients with respiratory infections.** *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace* 1999, **54**(4):307-310.
28. Seth SC, Parmar MS, Saini AS, Lal H: **Glucose tolerance in pulmonary tuberculosis.** *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme* 1982, **14**(1):50.
29. Faurholt-Jepsen D, Range N, Praygod G, Jeremiah K, Faurholt-Jepsen M, Aabye MG, Chagalucha J, Christensen DL, Pipper CB, Krarup H *et al*: **Diabetes is a risk factor for pulmonary tuberculosis: a case-control study from Mwanza, Tanzania.** *PLoS one* 2011, **6**(8):e24215.
30. Strevel EL, Kuper A, Gold WL: **Severe and protracted hypoglycaemia associated with co-trimoxazole use.** *The Lancet Infectious diseases* 2006, **6**(3):178-182.

Table 1. Characteristics of patients with HIV/TB followed at INI HIV cohort (2010-2015).

Characteristic	All TB/HIV (n = 473)	Euglycemia (n = 414)	Hyperglycemia (n = 49)	DM (n = 10)	Overall p-value
Age (years), mean \pm SD	37.5 \pm 10.3	37 \pm 10	39.7 \pm 11	47.9 \pm 5.13	0.001
Male – n (%)	324 (68.5)	280 (67.6)	37(75.5)	7 (70)	0.53
Ethnicity – n (%)					
White	146 (32.3)	132 (32.5)	11 (22.9)	3 (30)	0.40
Non-White	320 (68.7)	276 (67.6)	37 (77.1)	7 (70)	
Transsexual – n (%)	23 (4.9)	20 (4.8)	3 (6.1)	0	0.71

Schooling (years) – n (%)					
Uneducated	23 (5.1)	18 (4.5)	5 (10.6)	0	0.27
1-8	276 (61.1)	240 (60.5)	32 (68.1)	4 (40)	
9-12	121 (26.8)	109 (27.5)	9(19.1)	3 (30)	
>12	32 (7.1)	30 (7.6)	21(2.1)	1 (10)	
HIV exposure category – n (%)					
	248 (59.9)	220 (60.3)	22 (56.4)	6 (60)	0.43
Heterosexual	104 (25.1)	93 (25.5)	10 (25.6)	1 (10)	
Homosexual	45 (10.9)	38 (10.4)	5 (12.8)	2 (20)	
Bisexual	8 (1.9)	7 (1.9)	0	1 (10)	
IDU	9 (2.1)	7 (1.9)	2 (5.1)	0	
Other					
BMI (kg/m²), mean ± SD[#]					
	20 ± 3.56	20.21 ± 3.52	19.23 ± 3.91	19.4 ± 2.72	0.18
Time from HIV diagnosis to TB treatment initiation (months), median (IQR)					
	11 (0-87)	10 (0-86)	18 (0-84)	102 (15-184)	0.16
Time from HAART initiation to TB treatment initiation (months), mean ± SD					
	62.3 ± 64.6	61.3 ± 63.9	61 ± 66.7	98.14 ± 78.5	0.33
Recent HIV diagnosis – n (%)					
	142 (30)	123 (29.7)	17 (34.7)	2 (20)	0.60
HAART experience – n (%)					
	238 (50.3)	208 (50.2)	23 (46.9)	7 (70)	0.41
TB history - n (%)					
	105 (22.2)	92 (22.3)	11 (22.4)	2 (20)	0.98
Laboratory confirmed TB - n (%)					
	369 (78)	321 (77.5)	39 (79.6)	9 (90)	0.61
Pulmonary TB - n (%)					
	211 (44.6)	188 (45.4)	17 (34.7)	6 (60)	0.22
Mycobacteremia – n (%)[#]					
	56 (15.5)	41 (13.3)	14 (29.8)	1 (14.3)	0.01
AFB+ smear - n (%)[#]					
	210 (46.2)	178 (44.9)	25 (51)	7 (70)	0.22
Cavitary disease – n (%)					
	78 (16.9)	62 (15.3)	11 (23.4)	5 (50)	0.007
Miliary pattern on chest image – n (%)					
	72 (15.2)	64 (15.5)	8 (16.3)	0	0.39
Resistant TB – n (%)					
	49 (17.9)	41 (17.1)	7 (25)	1 (20)	0.58
TB treatment duration (months), mean ± SD					
	6.3 ± 3.85	6.49 ± 3.85	4.43 ± 3.48	7.3 ± 3.26	0.001
Co-morbidities – n (%)					
Malnutrition					
	144 (34.8)	120 (33.4)	21 (44.7)	3 (30)	0.30
Smoking					
	209 (49.5)	185 (50.3)	19 (43.2)	5 (50)	0.67
HCV					
	32 (7.3)	28 (7.6)	2 (4.7)	1 (12.5)	0.69
HBV					
	26 (5.5)	20 (4.8)	4 (8.2)	2 (20)	0.07
Dyslipidemia[#]					
	237 (69.9)	195 (67.5)	39 (90.7)	3 (42.9)	0.002

AFB stands for acid-fast bacilli, BMI body mass index, DM diabetes mellitus, HAART highly active antiretroviral therapy, therapy, HBV hepatitis B virus, HCV hepatitis C virus, HIV human immunodeficiency virus, IDU injecting drug user, IQR interquartile range, TB tuberculosis, SD standard deviation. Overall *p* values are *p* values generated to identify differences between the three groups by using an analysis of variance, a Kruskal-Wallis or a chi-square test. *p* values <0.05 are in bold.

[#] BMI (12.5%); AFB+ smear (3%); mycobacteremia (23%); dyslipidemia (28%): percentages of observations missing for each variable.

Table 2. Laboratory features at baseline of HIV/TB patients followed at INI HIV cohort (2010-2015).

Baseline laboratory tests	Euglycemia	Hyperglycemia	DM	Overall <i>p</i> -value
Glucose (mg/dl), median (IQR)	87 (79-97)	112 (82-137)	178 (129-205)	< 0.0001
AST (U/L), median (IQR)	87 (79-97)	49.5 (35-84)	26 (22-57)	0.05

ALT (U/L), median (IQR)	39 (28-56)	36 (27-53)	28 (21-44)	0.12
ALP (U/L), median (IQR)	141 (99-243)	159 (102-218)	122 (100-147)	0.58
Total bilirubin (mg/dl), median (IQR)	0.4 (0.3-0.60)	0.4 (0.3-0.7)	0.4 (0.3-0.7)	0.86
Creatinine (mg/dl) median (IQR)	0.85 (0.72-1.05)	1.02 (0.85-1.37)	0.96 (0.73-1.04)	< 0.0001
Hemoglobin (g/dl), mean \pm SD [#]	10.2 \pm 2.3	9.4 \pm 2.35	10.6 \pm 2.13	0.06
White blood cell (cells/ μ L), median (IQR)	6130 (4280- 8610)	6860 (4800-8560)	6.685 (4.090- 10.160)	0.47
Platelet (μ L), median (IQR)	295x10 ³ (225x 10 ³ -375x10 ³)	292x10 ³ (170x10 ³ - 350x10 ³)	301x10 ³ (201x10 ³ - 428x10 ³)	0.23
Albumin (mg/dl), mean \pm SD [#]	2.6 \pm 0.82	1.8 \pm 0.56	2.4 \pm 0.86	< 0.0001
CRP (mg/dl) median (IQR) [#]	6.49 (1.9-14.2)	11.35 (3.89-20.2)	8.11 (5.86-13)	0.02
TC/HDL ratio, median (IQR)	4.48 (3.55-6.19)	6.27 (4.74-8.88)	3.52 (2.81-7.59)	< 0.0001
TG/HDL ratio, median (IQR)	4.48 (3.55-6.19)	6.08 (3.76-14.4)	2.65 (1.68-6.54)	< 0.0001
Nadir CD4 ⁺ (cells/ μ l), median (IQR)	90 (27-197)	47 (20-78)	159 (62-295)	0.02
CD4 ⁺ (cells/ μ l), median (IQR) [#]	146 (48-336)	70 (25-205)	323 (129-695)	0.002
CD8 ⁺ (cells/ μ l) median (IQR)	653 (379-1100)	403 (153-715)	610 (519-862)	0.001
CD4/CD8 ratio median (IQR)	0.20 (0.09-0.42)	0.19 (0.11-0.37)	0.27 (0.21-0.69)	0.21
HIV VL (logs), median (IQR)	4.70 (3.83-5.29)	4.20 (3.25-5.31)	4.62 (4.11-5.36)	0.47

A1c stands for glycated hemoglobin; ALT alanine aminotransferase, ALP alkaline phosphatase, AST aspartate aminotransferase, CD4⁺ cluster of differentiation 4, CD8⁺ cluster of differentiation 8, CRP C-reactive protein, HIV VL HIV viral load; IQR interquartile range, SD standard deviation TC/HDL total cholesterol/HDL cholesterol ratio, TG/HDL triglycerides/HDL cholesterol ratio. Overall *p* values are *p* values generated to identify differences between the three groups by using an analysis of variance or a Kruskal-Wallis test. *p* value < 0.05 are in bold.

#Hemoglobin (4%); albumin (18%); creatinine (7%) CRP (46.9); CD4⁺ (10%): percentages of observations missing for each variable.

Table 3. Tuberculosis outcome according to glycemic status during treatment.

	Euglycemia (n= 414)	Hyperglycemia (n= 49)	<i>p</i> -value
TB outcome – n (%):			0.0001
Successful	312 (75.4)	14 (28.6)	
Adverse	102 (24.6)	35 (71.4)	
Pattern of TB outcome – n (%):			0.0001

Cure/completed TB treatment	309 (74.6)	14 (28.6)	
Death	31 (7.5)	25 (51)	
Lost to follow-up	72 (17.4)	10 (20.4)	
Treatment failure	2 (0.5)	0	
Hospitalization - n (%)	219 (52.9)	41 (83.7)	0.0001
Length of hospitalization (days) median (IQR)	14 (8-24)	45.50 (20.5-72.5)	0.0001
ICU admission - n (%)	35 (16.6)	29 (72.5)	0.0001
Readmission - n (%)	43 (19.7)	13 (31.7)	0.08

ICU stands for intensive care unit, IQR interquartile range, TB tuberculosis

p values < 0.05 are in bold.

Supplementary Table 1. Tuberculosis outcome in known diabetes mellitus and hyperglycemia during tuberculosis treatment.

	DM (n = 10)	Hyperglycemia (n = 49)	<i>p</i>-value
TB outcome – n (%):			0.002
Successful	8 (80)	14 (28.6)	
Adverse	2 (20)	35 (71.4)	
Pattern of TB outcome – n (%):			0.008
Cure/completed treatment	8 (80)	14 (28.6)	
Death	1 (10)	25 (51)	
Lost to follow-up	1 (10)	10 (20.4)	
Hospitalization - n (%)	6 (60)	41 (83.7)	0.09
Length of hospitalization (days), median (IQR)	31 (15-39)	45.5 (20-73)	0.17
ICU admission – n (%)	1 (6.7)	29 (72.5)	0.007
Readmission - n (%)	2 (33.3)	13 (31.7)	0.93

ICU stands for intensive care unit, IQR interquartile range, TB tuberculosis

p values < 0.05 are in bold.

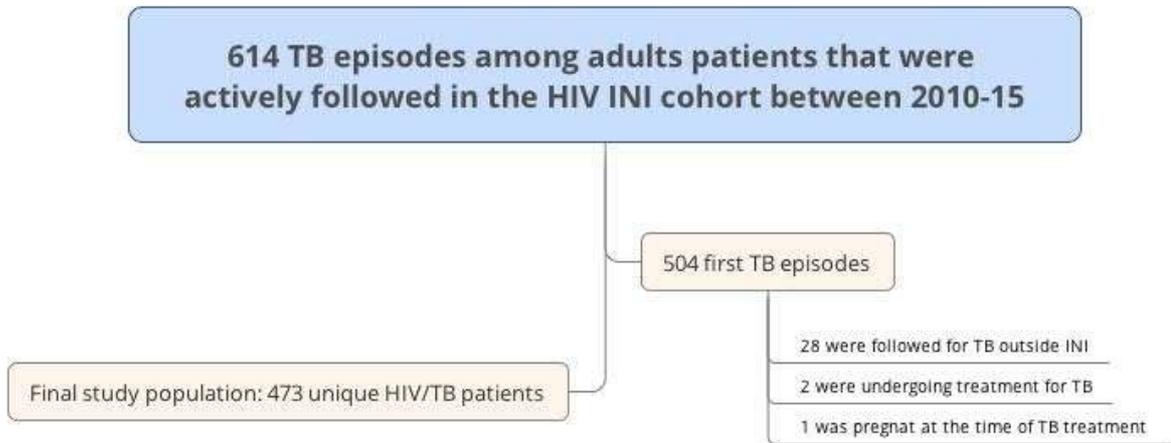
Supplementary Table 2. Cox regression of all-cause mortality at 1-year after TB treatment initiation in patients with HIV/TB co-infection.

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis[§]		
	HR	95% CI	<i>p</i> -value	HR	95% CI	<i>p</i> -value

Sex						
Male	1.56	0.96-2.52	0.06	1.51	0.82-2.80	0.18
Female	1			1		
Age (years)	1.02	1-1.04	0.04	1.02	0.99-1.04	0.08
Glucose status during TB treatment						
Hyperglycemia	5.79	3.74-8.96	<.0001	3.72	2.17-6.38	<.0001
Euglycemia	1					
TB-related hospitalization						
Present	4.02	2.42-6.68	<.0001	4.29	1.42-13	0.01
absent	1					
Albumin (mg/dl)	0.30	0.21-0.42	<.0001	0.52	0.32-0.86	0.01
Hemoglobin (g/dl)	0.78	0.70-0.87	<.0001	1.07	0.87-1.16	0.92
CD4⁺ cell count (cell/mm³)	0.99	0.96-0.99	<.0001	0.99	0.99-1.00	0.37

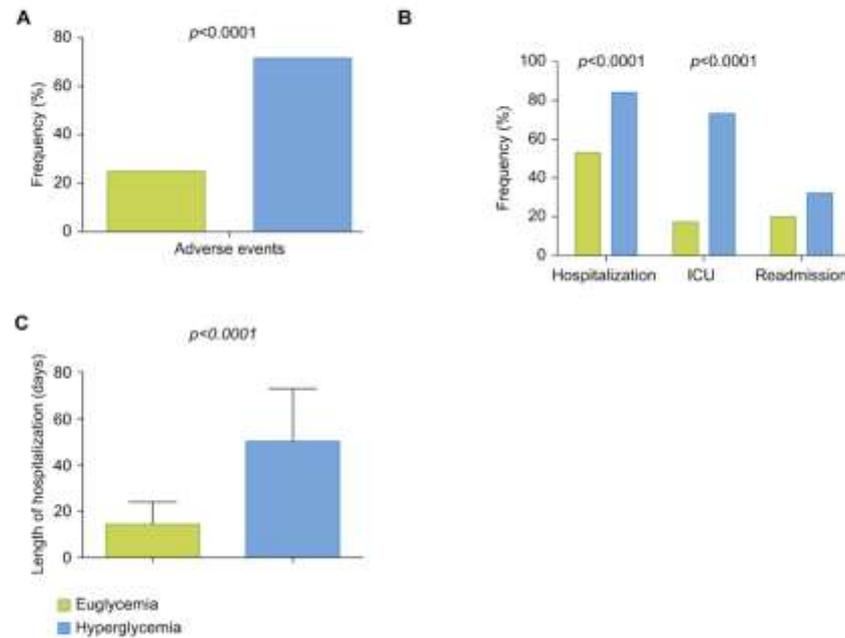
§ Final model included 332 subjects, considering that 28% of the cases had missing completely at random data related to one of variables of interest. Bold data means p value <0.05 .

Figure 1. Flowchart of the study population



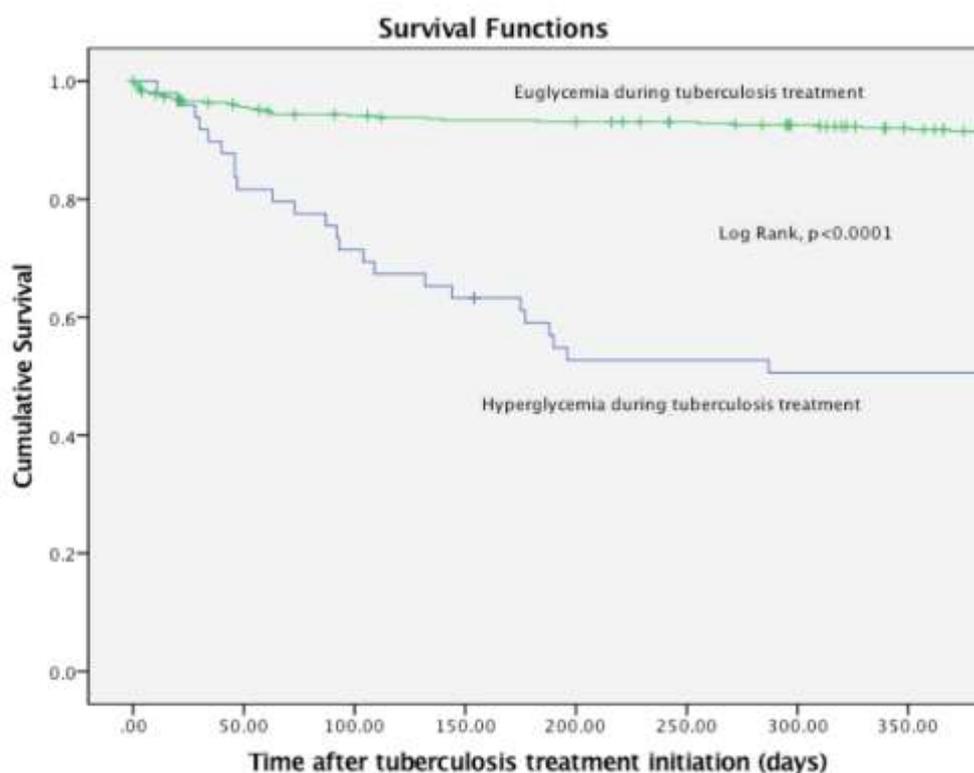
Legend: study population selection methodology.

Figure 2. Hyperglycemia during tuberculosis treatment is associated with increased morbidity.



Legend: (A) Frequency of total adverse outcomes (treatment failure, lost to follow-up, death due to any cause) upon anti-tuberculosis treatment initiation. (B) Frequencies of hospitalization, intensive care unit admission, and readmission after anti-tuberculosis treatment initiation. (C) Length of hospitalization (days).

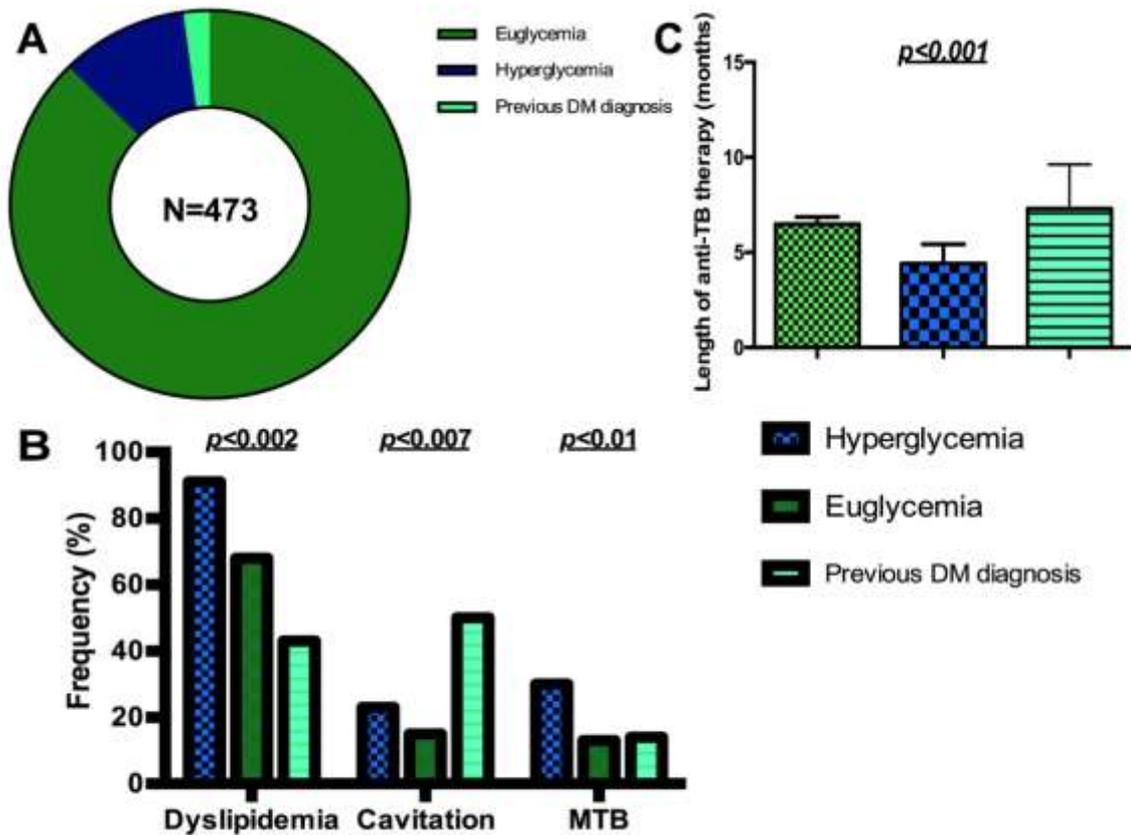
Figure 3. Survival curve stratified according to the glycemic status during tuberculosis treatment.



	Euglycemia ($n = 414$)	Hyperglycemia ($n = 49$)
Mortality event observed	60	31
Cumulative probability		
50 days	0.95	0.81
100 days	0.94	0.71
150 days	0.93	0.63
200 days	0.93	0.52
250 days	0.93	0.52
300 days	0.92	0.50
365 days	0.91	0.50

Legend: Kaplan-Meier survival curves comparing 1-year mortality according to glycemic status during tuberculosis treatment. 365-days survival table is also shown. Log-rank test, $p < 0.0001$. Note that known DM subjects ($n=10$) before onset of TB treatment were excluded of this analysis.

Supplementary Figure 1. Study population and clinical differences of co-infected HIV and tuberculosis patients according to glycemic status.



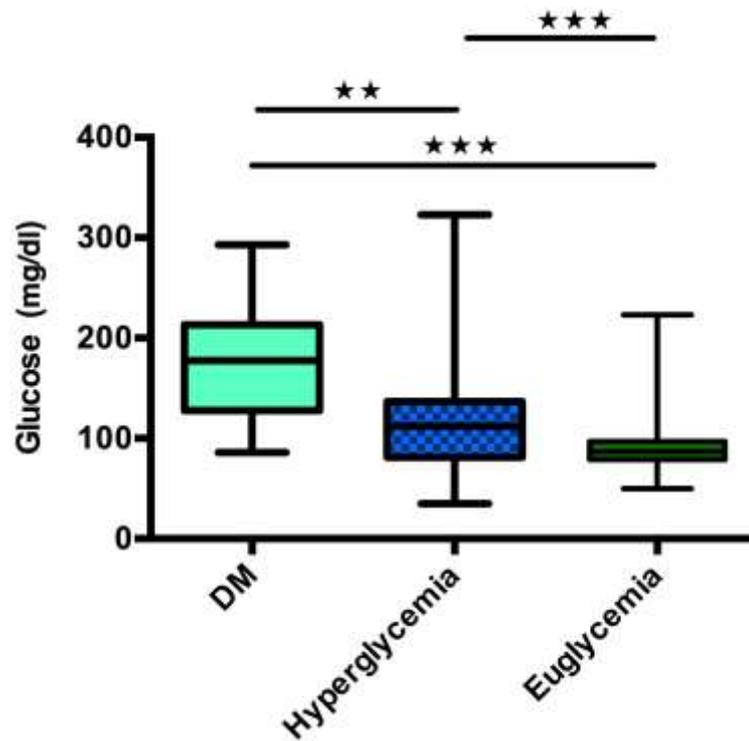
Legend:

A. Based on the analyses of glucose changes during TB treatment, our cohort consisted of 473 patients: 414 with euglycemia [87.5%, 84.1- 90.3] and 49 with hyperglycemia without previous diabetes mellitus [10.3%, 7.8 - 13.5]. Ten patients self-reported a prior diagnosis of diabetes mellitus [2.1%, 1 - 3.9].

B. Frequency of dyslipidemia, cavitation on chest image, and mycobacteremia due to *Mycobacterium tuberculosis* stratified according to glucose levels during TB treatment and including previous known diabetics. Data were compared with chi-square test.

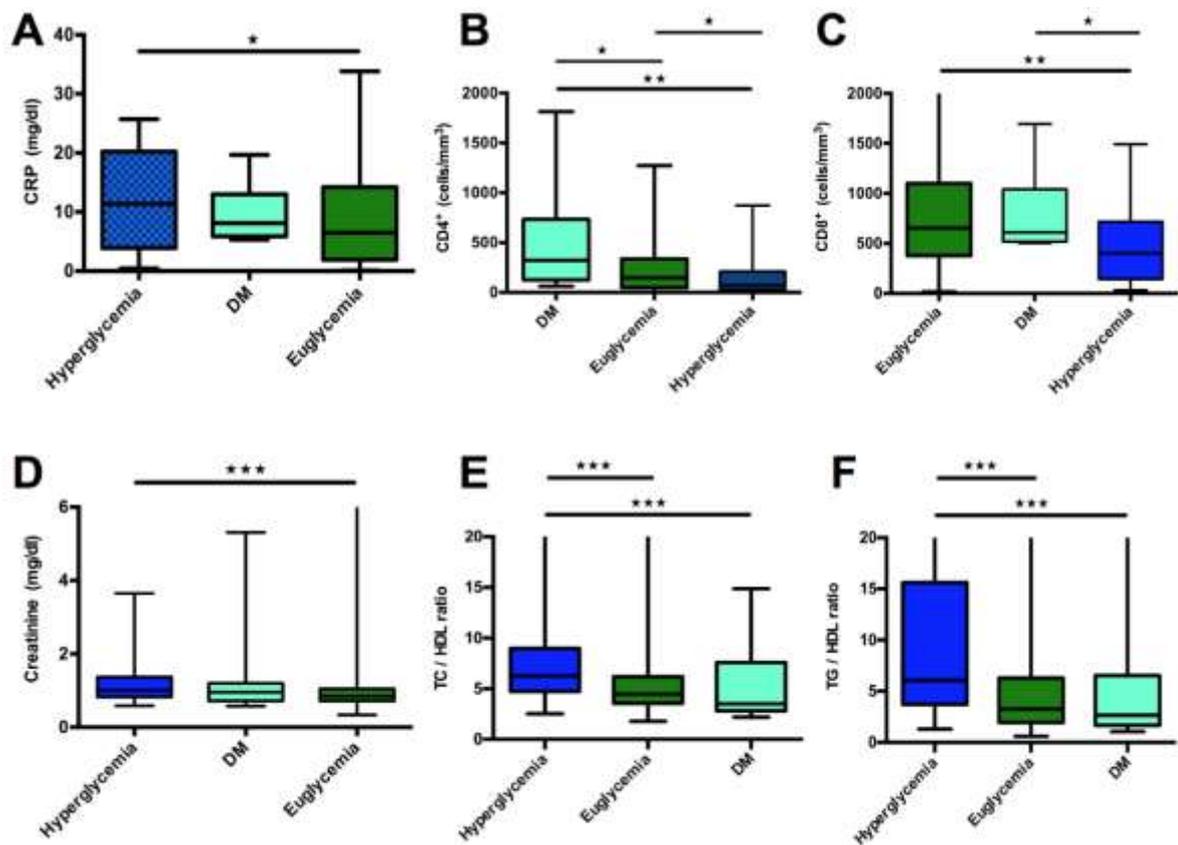
C. Tuberculosis treatment duration (months) stratified according to glucose levels during TB treatment and including previous known diabetics. Data were compared with analysis of variance test.

Supplementary Figure 2. Baseline serum glucose concentrations in co-infected HIV and tuberculosis patients.



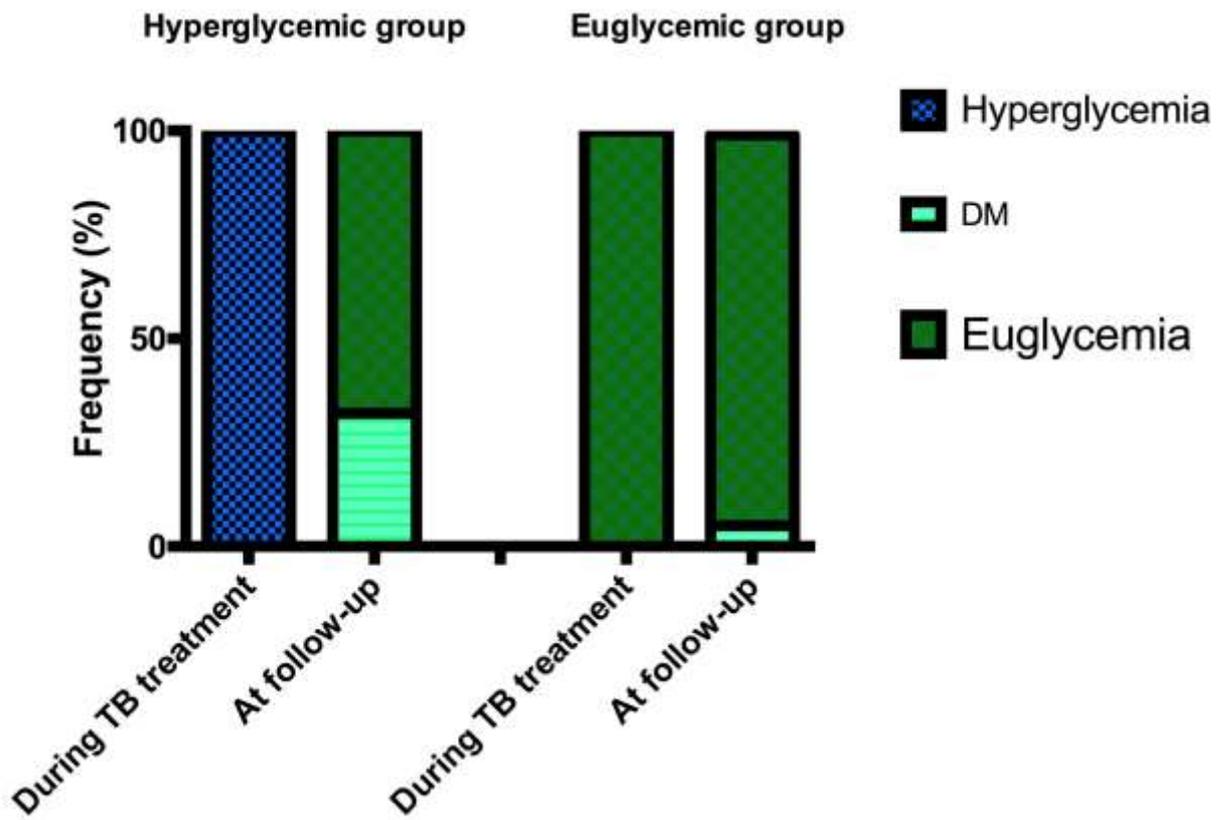
Legend: Baseline serum glucose concentrations in co-infected HIV/TB patients stratified according to glucose levels during TB treatment and including previous known diabetics. Data are expressed as box-and-whisker diagrams depicting the median, lower, and higher quartiles. ★_n★ refers to $p < 0.005$ and ★_n★_n★ refers to $p < 0.0005$.

Supplementary Figure 3. Baseline laboratory parameters in co-infected HIV and tuberculosis patients.



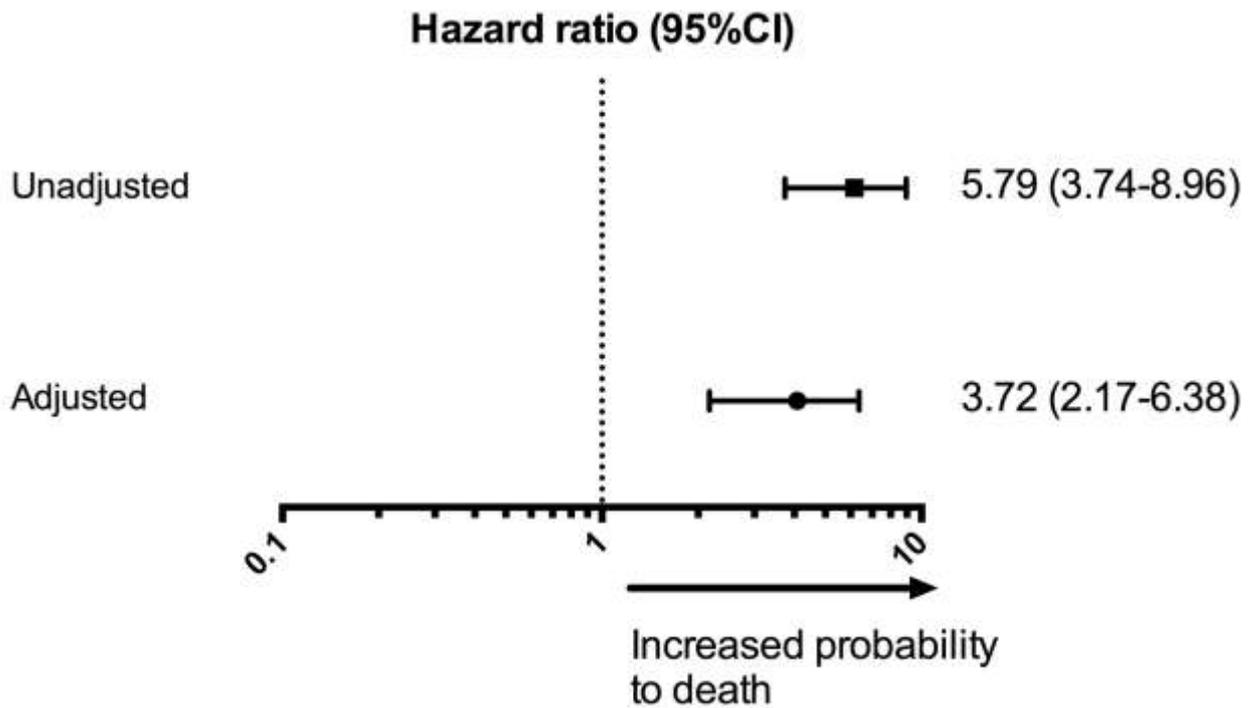
Legend: Baseline laboratory parameters in co-infected HIV/TB patients stratified according to glucose levels during TB treatment and including previous known diabetics. Data are expressed as box-and-whisker diagrams depicting the median, lower, and higher quartiles. (A) C-reactive protein, (B) CD4⁺ cell count, (C) CD8⁺ cell count, (D) creatinine, (E) total cholesterol/HDL cholesterol ratio, and (F) triglycerides/HDL cholesterol ratio. ★ refers to $p < 0.05$, ★□★ refers to $p < 0.005$, and ★□★□★ refers to $p < 0.0005$.

Supplementary Figure 4. Longitudinal evaluation of diabetes among adult patients who showed tuberculosis and HIV co-infection and started receiving TB treatment at HIV INI cohort (2010-2015).



Legend: After excluding patients with previously known DM, we analyzed the presence of new-onset DM during 2010-2016.

Supplementary Figure 5. Cox proportional hazard models to test the association of hyperglycemia during TB treatment with 1-year mortality.



Legend: Unadjusted and adjusted (i.e., gender, age, TB-related hospitalization, CD4⁺ cell count, baseline hemoglobin, and albumin) Cox proportional hazard models were used to determine the association of hyperglycemia during TB treatment with 1-year mortality.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados desta dissertação apontaram para as seguintes conclusões:

- A hiperglicemia transitória é um evento que ocorre em 10% dos indivíduos infectados pelo HIV que iniciam tratamento específico para a tuberculose. As razões que melhor explicam esta elevação transitória da glicose ainda permanecem desconhecidas.
- Confirmamos também que a hiperglicemia durante o tratamento da tuberculose é um preditor independente de morbidade e mortalidade a longo prazo mesmo após ajustar pelos confundidores. A testagem de rotina da glicose plasmática entre os pacientes co-infectados HIV/TB poderá ser uma estratégia eficaz para identificar os indivíduos com maior risco de eventos adversos. Adicionalmente, estudos adicionais deverão investigar se outras tecnologias mais acessíveis e de rápido acesso, especialmente nas regiões com recursos limitados, tem o mesmo poder de identificar estes indivíduos em risco (i.e., glicômetros, instrumentos *point-of-care* que meçam a hemoglobina glicada).
- Identificamos ainda diferenças importantes na clínica e na expressão laboratorial entres os grupos com DM, hiperglicemia e euglicemia. Interessantemente, os indivíduos com hiperglicemia apresentaram marcadores de doença avançada (tanto da tuberculose e da infecção pelo HIV), resposta pró-inflamatória, desregulação metabólica, e disfunção renal comparados aos outros grupos. Este fato levanta a questão da causalidade reversa, e questiona se a hiperglicemia não é apenas um marcador de doença grave que reflita os pacientes com pior prognóstico a longo prazo.

Apesar das limitações inerentes do nosso trabalho, levantamos a hipótese que a hiperglicemia no contexto da tuberculose ativa poderá estar associada a um risco de desenvolver DM no futuro, tal como descrito no caso da diabetes gestacional. A incidência cumulativa de DM durante o período do estudo foi baixa [4.9% (95% CI: 3.2-7.4)], mas dramaticamente aumentada no grupo com hiperglicemia transitória [44.9% (95% CI: 30.9-59.6)] comparado ao de euglicemia [0.24% (95% CI: 0.01-1.55)].

Se confirmado este achado em outros estudos similares, estratégias de rastreamento para DM poderão ser implementadas nestes indivíduos precocemente para aumentar o

acesso ao tratamento imediato da DM e evitar as complicações macro e microvasculares decorrentes da diabetes mellitus.

Por fim, se a hiperglicemia é de fato um mediador de desfechos adversos, a sua correção estará indicada e poderá reverter estes desfechos negativos. Ensaios clínicos deverão ser realizados para testar a hipótese de redução da glicose entre os indivíduos hiperglicêmicos durante o tratamento da TB e a melhora dos desfechos do tratamento da TB.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDOOL KARIM, S. S. et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. **N Engl J Med**, v. 365, n. 16, p. 1492-501, Oct 20 2011. ISSN 0028-4793.

ADA. Classification and diagnosis of diabetes. **Diabetes Care**, v. 38 Suppl, p. S8-s16, Jan 2015. ISSN 0149-5992.

AKOLO, C. et al. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 1, p. Cd000171, 2010. ISSN 1361-6137.

ANDREWS, J. R. et al. Risk of progression to active tuberculosis following reinfection with *Mycobacterium tuberculosis*. **Clin Infect Dis**, v. 54, n. 6, p. 784-91, Mar 2012. ISSN 1058-4838.

BAILEY, S. L. et al. The association of hyperglycaemia with prevalent tuberculosis: a population-based cross-sectional study. **BMC Infect Dis**, v. 16, n. 1, p. 733, Dec 05 2016. ISSN 1471-2334.

BAKER, M. A. et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. **BMC Med**, v. 9, p. 81, 2011. ISSN 1741-7015.

BARSHESHET, A. et al. Admission blood glucose level and mortality among hospitalized nondiabetic patients with heart failure. **Arch Intern Med**, v. 166, n. 15, p. 1613-9, Aug 14-28 2006. ISSN 0003-9926 (Print) 0003-9926.

BASOGLU, O. K. et al. The oral glucose tolerance test in patients with respiratory infections. **Monaldi Arch Chest Dis**, v. 54, n. 4, p. 307-10, Aug 1999. ISSN 1122-0643 (Print) 1122-0643.

BLOOM, J. D. Glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. **Am Rev Respir Dis**, v. 100, n. 1, p. 38-41, Jul 1969. ISSN 0003-0805 (Print) 0003-0805.

BOILLAT-BLANCO, N. et al. Transient Hyperglycemia in Patients With Tuberculosis in Tanzania: Implications for Diabetes Screening Algorithms. **J Infect Dis**, v. 213, n. 7, p. 1163-72, Apr 01 2016. ISSN 0022-1899.

BRUNO, A. et al. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. **Neurology**, v. 59, n. 5, p. 669-74, Sep 10 2002. ISSN 0028-3878 (Print) 0028-3878.

CATAPANO, A. L. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. **Eur Heart J**, v. 37, n. 39, p. 2999-3058, Oct 14 2016. ISSN 0195-668x.

CHAMBERLAIN, J. J. et al. Diagnosis and Management of Diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. **Ann Intern Med**, v. 164, n. 8, p. 542-52, Apr 19 2016. ISSN 0003-4819.

CHEN, H. G. et al. Impact of diabetes on diagnostic delay for pulmonary tuberculosis in Beijing. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 18, n. 3, p. 267-71, Mar 2014. ISSN 1027-3719.

CHIANG, C. Y. et al. Glycemic control and radiographic manifestations of tuberculosis in diabetic patients. **PLoS One**, v. 9, n. 4, p. e93397, 2014. ISSN 1932-6203.

CRUCIANI, M. et al. Meta-analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria. **J Clin Microbiol**, v. 42, n. 5, p. 2321-5, May 2004. ISSN 0095-1137 (Print) 0095-1137.

DANDONA, P. et al. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? **J Clin Endocrinol Metab**, v. 86, n. 7, p. 3257-65, Jul 2001. ISSN 0021-972X (Print) 0021-972x.

DISEASE, I. U. A. T. A. L. New data show 1 in 4 people with TB also have diabetes in hot spots in India. 2015. Disponível em: < http://www.theunion.org/news-centre/press-releases/document/DMTB-Summit-Press-Release_FINAL_FOR-IMMEDIATE-RELEASE-3-Nov-2.pdf >. Acesso em: November 16, 2015.

DISEASE., W. I. U. A. T. A. L. Provisional collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes., 2011.

DOOLEY, K. E.; CHAISSON, R. E. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. **Lancet Infect Dis**, v. 9, n. 12, p. 737-46, Dec 2009. ISSN 1473-3099.

DUFER, M. et al. Direct interference of HIV protease inhibitors with pancreatic beta-cell function. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**, v. 369, n. 6, p. 583-90, Jun 2004. ISSN 0028-1298 (Print) 0028-1298.

DUNCAN, B. B. et al. The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil-past and present: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. **Diabetol Metab Syndr**, v. 9, p. 18, 2017. ISSN 1758-5996.

DUNGAN KM, B. S., PREISER JC. Stress hyperglycaemia. **Lancet**, v. 373, n. May 23, p. 1798-1807, 2009.

FANDINHO, F. C. et al. Diagnosis of disseminated mycobacterial infection: testing a simple and inexpensive method for use in developing countries. **Bull World Health Organ**, v. 75, n. 4, p. 361-6, 1997. ISSN 0042-9686 (Print) 0042-9686.

FAURHOLT-JEPSEN, D. et al. Diabetes is a strong predictor of mortality during tuberculosis treatment: a prospective cohort study among tuberculosis patients from Mwanza, Tanzania. **Trop Med Int Health**, v. 18, n. 7, p. 822-9, Jul 2013. ISSN 1360-2276.

FAURHOLT-JEPSEN, D. et al. Diabetes is a risk factor for pulmonary tuberculosis: a case-control study from Mwanza, Tanzania. **PLoS One**, v. 6, n. 8, p. e24215, 2011. ISSN 1932-6203.

FEDERATION, I. D. Diabetes Atlas. 2013. Disponível em: <<http://www.idf.org/diabetesatlas/download-boo>>. Acesso em: November 16, 2015.

FISHER-HOCH, S. P.; MATHEWS, C. E.; MCCORMICK, J. B. Obesity, diabetes and pneumonia: the menacing interface of non-communicable and infectious diseases. **Trop Med Int Health**, v. 18, n. 12, p. 1510-9, Dec 2013. ISSN 1360-2276.

FLYNN, J. M. The changing cause of death in diabetes mellitus. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 189, n. 2, p. 157-162, 1935. ISSN 0002-9629.

FOX, G. J.; MENZIES, D. Epidemiology of tuberculosis immunology. **Adv Exp Med Biol**, v. 783, p. 1-32, 2013. ISSN 0065-2598 (Print) 0065-2598.

GETAHUN, H. et al. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. **Lancet**, v. 369, n. 9578, p. 2042-9, Jun 16 2007. ISSN 0140-6736.

GOYAL, A. et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. **Eur Heart J**, v. 27, n. 11, p. 1289-97, Jun 2006. ISSN 0195-668X (Print) 0195-668x.

GRINSZTEJN, B. et al. Changing mortality profile among HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil: shifting from AIDS to non-AIDS related conditions in the HAART era. **PLoS One**, v. 8, n. 4, p. e59768, 2013. ISSN 1932-6203.

INZUCCHI, S. E. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. **N Engl J Med**, v. 355, n. 18, p. 1903-11, Nov 02 2006. ISSN 0028-4793.

INZUCCHI, S. E.; ROSENSTOCK, J. Counterpoint: Inpatient glucose management: a premature call to arms? **Diabetes Care**, v. 28, n. 4, p. 976-9, Apr 2005. ISSN 0149-5992 (Print) 0149-5992.

JAWAD, F. et al. Glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. **J Pak Med Assoc**, v. 45, n. 9, p. 237-8, Sep 1995. ISSN 0030-9982 (Print) 0030-9982.

JEON, C. Y.; MURRAY, M. B. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. **PLoS Med**, v. 5, n. 7, p. e152, Jul 15 2008. ISSN 1549-1277.

KHOSLA, T.; LOWE, C. R. Indices of obesity derived from body weight and height. **Br J Prev Soc Med**, v. 21, n. 3, p. 122-8, Jul 1967. ISSN 0007-1242 (Print)

0007-1242.

KIBIRIGE, D. et al. Overt diabetes mellitus among newly diagnosed Ugandan tuberculosis patients: a cross sectional study. **BMC Infect Dis**, v. 13, p. 122, Mar 05 2013. ISSN 1471-2334.

KOCH, R. Die Aetiologie der Tuberculose. (Nach einem in der physiologischen Gesellschaft zu Berlin am 24.März cr. gehaltenem Vortrage). **Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift**, v. 19, p. 221-230, 1982.

KRINSLEY, J. S. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. **Mayo Clin Proc**, v. 78, n. 12, p. 1471-8, Dec 2003. ISSN 0025-6196 (Print) 0025-6196.

LAZAR, H. L. et al. Tight glyceimic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. **Circulation**, v. 109, n. 12, p. 1497-502, Mar 30 2004. ISSN 0009-7322.

LEE, G. A. et al. The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men. **Aids**, v. 18, n. 4, p. 641-9, Mar 5 2004. ISSN 0269-9370 (Print) 0269-9370.

LEONIDOU, L. et al. Cytokine production and hospital mortality in patients with sepsis-induced stress hyperglycemia. **J Infect**, v. 55, n. 4, p. 340-6, Oct 2007. ISSN 0163-4453.

LING, D. I.; ZWERLING, A. A.; PAI, M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. **Eur Respir J**, v. 32, n. 5, p. 1165-74, Nov 2008. ISSN 0903-1936.

LONNROTH, K.; ROGLIC, G.; HARRIES, A. D. Improving tuberculosis prevention and care through addressing the global diabetes epidemic: from evidence to policy and practice. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 2, n. 9, p. 730-9, Sep 2014. ISSN 2213-8587.

MARHOFFER, W. et al. Monitoring of polymorphonuclear leukocyte functions in diabetes mellitus--a comparative study of conventional radiometric function tests and low-light imaging systems. **J Biolumin Chemilumin**, v. 9, n. 3, p. 165-70, May-Jun 1994. ISSN 0884-3996 (Print) 0884-3996.

MCALISTER, F. A. et al. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. **Diabetes Care**, v. 28, n. 4, p. 810-5, Apr 2005. ISSN 0149-5992 (Print) 0149-5992.

MEHTA, S. et al. Rifampin resistance and diabetes mellitus in a cross-sectional study of adult patients in rural South India. **BMC Infect Dis**, v. 15, p. 451, 2015. ISSN 1471-2334.

MIKKELSEN, K. H. et al. Use of Antibiotics and Risk of Type 2 Diabetes: A Population-Based Case-Control Study. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 100, n. 10, p. 3633-40, Oct 2015. ISSN 0021-972x.

MORENO-MARTINEZ, A. et al. Factors associated with diabetes mellitus among adults with tuberculosis in a large European city, 2000-2013. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 19, n. 12, p. 1507-12, Dec 2015. ISSN 1027-3719.

MS. Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2008., 2008. Disponível em: < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_laboratorial_tuberculosis.pdf >. Acesso em: December 29th 2016.

_____. MANUAL DE RECOMENDAÇÕES PARA O CONTROLE DA TUBERCULOSE NO BRASIL. 2011. Disponível em: < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf >. Acesso em: December 29th 2016.

_____. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos.** 2015a

_____. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. 2015b. Disponível em: < http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolo_final_31_7_2015_pdf_31327.pdf >. Acesso em: December 29th 2016.

MUGUSI, F. et al. Increased prevalence of diabetes mellitus in patients with pulmonary tuberculosis in Tanzania. **Tubercle**, v. 71, n. 4, p. 271-6, Dec 1990. ISSN 0041-3879 (Print) 0041-3879.

NEWCOMBE, R. G. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. **Stat Med**, v. 17, n. 8, p. 857-72, Apr 30 1998. ISSN 0277-6715 (Print) 0277-6715.

NIJLAND, H. M. et al. Exposure to rifampicin is strongly reduced in patients with tuberculosis and type 2 diabetes. **Clin Infect Dis**, v. 43, n. 7, p. 848-54, Oct 1 2006. ISSN 1058-4838.

OGBERA, A. O. et al. Clinical profile of diabetes mellitus in tuberculosis. **BMJ Open Diabetes Res Care**, v. 3, n. 1, p. e000112, 2015. ISSN 2052-4897.

OLUBOYO, P. O.; ERASMUS, R. T. The significance of glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. **Tubercle**, v. 71, n. 2, p. 135-8, Jun 1990. ISSN 0041-3879 (Print) 0041-3879.

PAI, M. et al. Tuberculosis. **Nat Rev Dis Primers**, v. 2, p. 16076, Oct 27 2016. ISSN 2056-676x.

PELEG, A. Y. et al. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. **Diabetes Metab Res Rev**, v. 23, n. 1, p. 3-13, Jan 2007. ISSN 1520-7552 (Print) 1520-7552.

PEREZ-GUZMAN, C. et al. Atypical radiological images of pulmonary tuberculosis in 192 diabetic patients: a comparative study. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 5, n. 5, p. 455-61, May 2001. ISSN 1027-3719 (Print) 1027-3719.

PETER, J. G. et al. Effect on mortality of point-of-care, urine-based lipoarabinomannan testing to guide tuberculosis treatment initiation in HIV-positive hospital inpatients: a pragmatic, parallel-group, multicountry, open-label, randomised controlled trial. **Lancet**, v. 387, n. 10024, p. 1187-97, Mar 19 2016. ISSN 0140-6736.

PICKUP, J. C. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 27, n. 3, p. 813-23, Mar 2004. ISSN 0149-5992 (Print) 0149-5992.

REED, G. W. et al. Impact of diabetes and smoking on mortality in tuberculosis. **PLoS One**, v. 8, n. 2, p. e58044, 2013. ISSN 1932-6203.

RESTREPO, B. I. et al. Cross-sectional assessment reveals high diabetes prevalence among newly-diagnosed tuberculosis cases. **Bull World Health Organ**, v. 89, n. 5, p. 352-9, May 1 2011. ISSN 0042-9686.

RIZA, A. L. et al. Clinical management of concurrent diabetes and tuberculosis and the implications for patient services. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 2, n. 9, p. 740-53, Sep 2014. ISSN 2213-8587.

SCHUETZ, P. et al. Initial management of septic patients with hyperglycemia in the noncritical care inpatient setting. **Am J Med**, v. 125, n. 7, p. 670-8, Jul 2012. ISSN 0002-9343.

SETH, S. C. et al. Glucose tolerance in pulmonary tuberculosis. **Horm Metab Res**, v. 14, n. 1, p. 50, Jan 1982. ISSN 0018-5043 (Print) 0018-5043.

SHAIKH, M. A. et al. Does diabetes alter the radiological presentation of pulmonary tuberculosis. **Saudi Med J**, v. 24, n. 3, p. 278-81, Mar 2003. ISSN 0379-5284 (Print) 0379-5284.

SHARMA, T. N. et al. Further experience on glucose tolerance test during rifampicin therapy. **J Assoc Physicians India**, v. 34, n. 2, p. 131-3, Feb 1986. ISSN 0004-5772 (Print) 0004-5772.

SLAMA, L. et al. Inaccuracy of haemoglobin A1c among HIV-infected men: effects of CD4 cell count, antiretroviral therapies and haematological parameters. **J Antimicrob Chemother**, v. 69, n. 12, p. 3360-7, Dec 2014. ISSN 0305-7453.

STEINGART, K. R. et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. **Lancet Infect Dis**, v. 6, n. 9, p. 570-81, Sep 2006. ISSN 1473-3099 (Print)
1473-3099.

STEINGART, K. R. et al. Xpert(R) MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 1, p. Cd009593, Jan 21 2014. ISSN 1361-6137.

STEVENSON, C. R. et al. Diabetes and the risk of tuberculosis: a neglected threat to public health? **Chronic Illn**, v. 3, n. 3, p. 228-45, Sep 2007. ISSN 1742-3953 (Print)
1742-3953.

STREVEL, E. L.; KUPER, A.; GOLD, W. L. Severe and protracted hypoglycaemia associated with co-trimoxazole use. **Lancet Infect Dis**, v. 6, n. 3, p. 178-82, Mar 2006. ISSN 1473-3099 (Print)
1473-3099.

TABARSI, P. et al. Changes in glycosylated haemoglobin and treatment outcomes in patients with tuberculosis in Iran: a cohort study. **J Diabetes Metab Disord**, v. 13, n. 1, p. 123, 2014. ISSN 2251-6581.

TAKASU, N. et al. Rifampicin-induced early phase hyperglycemia in humans. **Am Rev Respir Dis**, v. 125, n. 1, p. 23-7, Jan 1982. ISSN 0003-0805 (Print)
0003-0805.

TIEMERSMA, E. W. et al. Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. **PLoS One**, v. 6, n. 4, p. e17601, Apr 04 2011. ISSN 1932-6203.

TIRUVOIPATI, R. et al. Stress hyperglycemia may not be harmful in critically ill patients with sepsis. **J Crit Care**, v. 27, n. 2, p. 153-8, Apr 2012. ISSN 0883-9441.

VAN DEN BERGHE, G. et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. **N Engl J Med**, v. 354, n. 5, p. 449-61, Feb 02 2006. ISSN 0028-4793.

VAN DEN BERGHE, G. et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. **Diabetes**, v. 55, n. 11, p. 3151-9, Nov 2006. ISSN 0012-1797 (Print)
0012-1797.

VAN DEN BERGHE, G. et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. **N Engl J Med**, v. 345, n. 19, p. 1359-67, Nov 08 2001. ISSN 0028-4793 (Print)
0028-4793.

VAN VUGHT, L. A. et al. Admission Hyperglycemia in Critically Ill Sepsis Patients: Association With Outcome and Host Response. **Crit Care Med**, v. 44, n. 7, p. 1338-46, Jul 2016. ISSN 0090-3493.

VISWANATHAN, V. et al. Prevalence of diabetes and pre-diabetes and associated risk factors among tuberculosis patients in India. **PLoS One**, v. 7, n. 7, p. e41367, 2012. ISSN 1932-6203.

VOGELZANG, M. et al. Hyperglycemia has a stronger relation with outcome in trauma patients than in other critically ill patients. **J Trauma**, v. 60, n. 4, p. 873-7; discussion 878-9, Apr 2006. ISSN 0022-5282 (Print) 0022-5282.

VYNNYCKY, E.; FINE, P. E. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. **Epidemiol Infect**, v. 119, n. 2, p. 183-201, Oct 1997. ISSN 0950-2688 (Print) 0950-2688.

WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus., 1999.

_____. Systematic Screening for Active Tuberculosis. Principles and Recommendations. 2013.

_____. The Use of Lateral Flow Urine Lipoarabinomannan Assay (LF-LAM) for the Diagnosis and Screening of Active Tuberculosis in People Living with HIV: Policy Update. 2015.

_____. Global Tuberculosis Report. 2016a.

_____. Global Tuberculosis Report 2016. 2016b. Disponível em: < http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2016_executive_summary.pdf >. Acesso em: December 29th, 2016.

_____. The use of loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: policy guidance., 2016c.

_____. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. 2016d.

WORKNEH, M. H.; BJUNE, G. A.; YIMER, S. A. Prevalence and Associated Factors of Diabetes Mellitus among Tuberculosis Patients in South-Eastern Amhara Region, Ethiopia: A Cross Sectional Study. **PLoS One**, v. 11, n. 1, p. e0147621, 2016. ISSN 1932-6203.

YOUNG, F. et al. Increased risk of tuberculosis disease in people with diabetes mellitus: record-linkage study in a UK population. **J Epidemiol Community Health**, v. 66, n. 6, p. 519-23, Jun 2012. ISSN 0143-005x.

