

# CAPÍTULO 15

## O PAPEL DOS MACRÓFAGOS NO DESENVOLVIMENTO DA TUBERCULOSE NO CONTEXTO DA DIABETES MELLITUS DO TIPO 2

Data de aceite: 03/11/2020

### **Adeliane Castro da Costa**

Bolsa de Produtividade em Pesquisa da  
Faculdade Estácio de Sá de Goiás-FESGO  
(DPE – CI 013/2020)  
Goiânia, Goiás

### **Lidiane de Paula Silva**

Faculdade Estácio de Sá de Goiás-FESGO  
Goiânia, Goiás

### **Álvaro Paulo Silva Souza**

Faculdade Estácio de Sá de Goiás-FESGO  
Goiânia, Goiás

### **Arthur de Carvalho e Silva**

Faculdade Estácio de Sá de Goiás-FESGO  
Goiânia, Goiás

### **Adibe Georges Khouri**

Faculdade Estácio de Sá de Goiás-FESGO  
Goiânia, Goiás

### **Sandra Oliveira Santos**

Faculdade Estácio de Sá de Goiás-FESGO  
Goiânia, Goiás

### **Alexsander Augusto da Silveira**

Faculdade Estácio de Sá de Goiás-FESGO  
Goiânia, Goiás

comprometer a capacidade fagocítica dessas células, uma vez que são importantes para o controle da tuberculose. O objetivo deste artigo foi compreender o papel dos macrófagos na obesidade e diabetes, com o intuito de demonstrar que as alterações dos macrófagos durante a diabetes podem favorecer o desenvolvimento da tuberculose. Foi realizada uma revisão de literatura, utilizando as seguintes palavras chaves: macrófagos, obesidade, diabetes e tuberculose, utilizando a base de dados PubMed, sendo que os artigos utilizados são os publicados nos últimos 5 anos, utilizando animais ou humanos para experimentação. A revisão de literatura permitiu observar que durante a diabetes há uma alteração nos receptores de fagocitose nos macrófagos, sendo esses TLR-2, MARCO e CD163, comprometendo a fagocitose de *Mycobacterium tuberculosis*. Além disso, a diabetes promove a redução da produção de MCP-1, TNF- $\alpha$  e IL-12, citocinas essenciais no recrutamento e ativação de macrófagos, bem como na indução de resposta específica Th1. Como consequência, a reduzida atividade dessas células compromete a eliminação de *Mycobacterium tuberculosis in vivo*, uma vez que há uma redução na indução de Th1. Portanto, durante a diabetes, há um comprometimento da atividade dos macrófagos, favorecendo o desenvolvimento da Tuberculose.

**PALAVRAS-CHAVE:** Macrófagos; Obesidade; Diabetes; Tuberculose.

**RESUMO:** A tuberculose, diabetes e obesidade são sérios problemas de saúde pública, estando diretamente relacionadas por favorecem um processo inflamatório intenso. Durante a diabetes a resposta inflamatória promove a indução da resistência a insulina nos macrófagos, podendo

## THE ROLE OF MACROPHAGES IN THE DEVELOPMENT OF TUBERCULOSIS IN TYPE 2 DIABETES CONTEXT

**ABSTRACT:** Tuberculosis, diabetes and obesity are serious public health problems, being directly related because they favor an intense inflammatory process. During diabetes, the inflammatory response promotes the induction of insulin resistance in macrophages, which can compromise the phagocytic capacity of these cells, since they are important for the control of tuberculosis. The aim of this article was to understand the role of macrophages in obesity and diabetes, to demonstrate that changes in macrophages during diabetes can favor the development of tuberculosis. For this purpose, a literature review was carried out, using the following keywords: macrophages, obesity, diabetes, and tuberculosis, using the PubMed database. The selected articles were those published in the last 5 years, using animals or humans for experimental evaluation. The literature review showed that during diabetes there is a change in phagocytosis receptors in macrophages, which are TLR-2, MARCO and CD163, compromising the phagocytosis of *Mycobacterium tuberculosis*. In addition, diabetes promotes a reduction in the production of MCP-1, TNF- $\alpha$  and IL-12, essential cytokines in the recruitment and activation of macrophages, as well as in the induction of a specific Th1 response. Consequently, the reduced activity of these cells compromises the elimination of *Mycobacterium tuberculosis in vivo*, since the induction of Th1 response is reduced. Therefore, during diabetes, there is a compromise in the activity of macrophages, favoring the development of Tuberculosis.

**KEYWORDS:** Macrophages; Obesity; Diabetes; Tuberculosis.

### 1 | INTRODUÇÃO

Segundo dados da Boletim Epidemiológico de 2020, a Tuberculose (TB) continua a sendo um grave problema de saúde no mundo. Em 2018, aproximadamente dez milhões de indivíduos adoeceram por TB no mundo, e desses, um milhão e meio foram a óbito em consequência da TB. A TB infecta principalmente homens, jovens adultos, e indivíduos de países com baixa renda, indicando uma relação entre a ocorrência da TB com as condições socioeconômicas. Em 2019, no Brasil, foram diagnosticados 73.864 mil novos casos de TB (35,0 casos/100 mil habitantes). Os registros de óbitos em 2018 com a TB como consequência foi de 4.490 casos (2,2 óbitos/100mil habitantes) esses números variando de 2010 pra cá (2,2 a 2,3 óbitos/100 mil habitantes), e no ano de 2019, 487 casos foram notificados depois de ocorrer o óbito (OMS, 2020).

O agente etiológico da TB em humanos é *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) o qual foi descrito a primeira vez por Robert Koch em 1882, a partir de então sendo denominado bacilo de Koch (BK). Após a entrada de Mtb nos pulmões, esta bactéria consegue se multiplicar dentro dos macrófagos alveolares, em um período entre 25 a 30 horas. O genoma de Mtb tem aproximadamente 4,000 genes, desses quase 170

codificam várias proteínas ligadas à variação antigênica, e mais 200 pode codificar enzimas que auxilia a metabolização de ácidos graxos. Esses dados sugerem que o genoma de Mtb esteja ligado à sua virulência (FERRI et al., 2014). Durante a infecção por Mtb espera-se três resultados imunológicos diferentes. Dentre esses o controle de entrada por uma adequada resposta imune inata, favorecendo a eliminação do bacilo. Outra situação, a ativação da TB latente, onde o organismo conseguiria controlar a infecção, entretanto com a impossibilidade de eliminar Mtb, mantendo-o dormente do organismo. Por último, Mtb pode ser eliminado por associação de linfócitos Th1, Th17 e macrófagos. Nessa situação macrófagos pulmonares fagocitam Mtb e as citocinas produzidas pelos linfócitos Th1 e Th17 são fundamentais para eliminar os microrganismos da célula hospedeira. Há casos que as citocinas liberadas para eliminação de Mtb desativam macrófagos que iriam agir na fagocitose dos microrganismos, podendo favorecer a indução de Tuberculose ativa (SILVA e BOÉCHAT, 2004).

Outra doença prevalente na população é a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), a qual vem sendo apontada como epidemia mundial e considerada uma Doença Crônica não Transmissível (DCNT) (COSTA et al., 2017). Os maus hábitos alimentares, a incidência e prevalência da obesidade, sedentarismo, processos de urbanização e o envelhecimento populacional estão agregados ao aumento da incidência e prevalência da DM2. Existem algumas comorbidades que estão diretamente relacionadas com Diabetes Mellitus, sendo elas cardiopatias, cegueira, doenças renais e falência de membros inferiores que acarretam as amputações (COSTA et al., 2017). A DM2 está associada aos mecanismos de resistência insulínica (forma monogênica) e disfunção secretora das células  $\beta$  do pâncreas (forma poligênica), ambas com características genéticas envolvidas, sendo que a forma poligênica é mais frequente (LEAL, VOLTARELLI, 2010). A patogênese e os distúrbios da DM2 estão estreitamente ligados à falha no metabolismo da glicose durante a obesidade, doenças cardiovasculares, bem como alteração do sistema imunológico com a manutenção de uma resposta pró inflamatória intensa (LEAL, VOLTARELLI, 2010; RAO et al., 2019).

Atualmente investiga-se a relação de desenvolvimento da tuberculose ativa em portadores de DM2. SILVA et al. (2018) em seus estudos constataram que cerca de 15% dos casos de tuberculose está relacionada à DM2. Esses pesquisadores afirmam que Mtb atrapalha temporariamente a tolerância à glicose que se associa ao risco do desenvolvimento da Diabetes Mellitus. Indivíduos com TB latente evoluíram para forma ativa, quando portadores da DM2, principalmente em pacientes com controle glicêmico inadequado. Apesar de estar bem descrito na literatura a relação entre diabetes Mellitus e o risco de desenvolver TB, não se sabe qual o risco do indivíduo obeso grave em desenvolver esta doença. O tecido adiposo do indivíduo

obeso apresenta alterações endócrinas e metabólicas que gera maior síntese de moléculas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-6, iNOS, PCR, MCP-1 e IL-8 (BARROS E SOUZA, 2017; SPERETTA et al., 2014). Essas adipocinas em concentrações alteradas influenciam direta ou indiretamente na sinalização insulínica, hipertensão arterial, dislipidemias, disfunção endotelial e estresse oxidativo. O bacilo da TB consegue sobreviver dentro de macrófagos, por causa de sua capacidade de utilizar vacúolos lipídios como fonte de energia (RUSSELL, 2002). Dentro dos macrófagos, esta bactéria promove um processo de dislipidemia tanto dos macrófagos, quanto das células presentes naquele microambiente da infecção. O acúmulo de lipídio dentro do macrófago gera uma alteração celular conhecida como macrófago espumoso. Os lipídeos presentes nos macrófagos servem de fonte de alimento para Mtb, permitindo sua sobrevivência nessas células. Esses e outros dados demonstram que por meio do fator corda, Mtb promove uma desregulação na síntese de lipídeos, a qual irá favorecer sua sobrevivência, culminando com a progressão da doença.

Dados recentes têm demonstrado que durante a fase ativa da TB, na circulação do paciente, também há um aumento da expressão de genes relacionados ao metabolismo lipídico (ACHKAR et al., 2015). Isso posto, pressupõe-se que indivíduos que apresentam o aumento da expressão desses genes, possam estar no grupo de risco para desenvolver tuberculose. Portanto, o objetivo deste artigo de revisão é demonstrar a relação entre os macrófagos de indivíduos com obesidade, DM2 e tuberculose, a fim de elucidar o papel dessas células no favorecimento de indivíduos obesos com ou sem DM2 em desenvolver tuberculose ativa.

## 2 | MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura, utilizando as seguintes palavras chaves: macrófagos, obesidade, diabetes e tuberculose, utilizando a base de dados PubMed, sendo que os artigos utilizados são os publicados nos últimos 5 anos.

Utilizando as palavras chaves macrófagos, obesidade, diabetes e tuberculose, foram obtidos 42 artigos. Utilizando a base de dados PubMed, foram obtidos apenas artigos na língua inglesa. Dos 42 artigos obtidos, foram utilizados no trabalho apenas artigos originais em que os pesquisadores utilizaram macrófagos ou monócitos humanos ou de camundongos nos experimentos.

Nesses artigos são encontrados experimentos utilizando monócitos ou macrófagos de indivíduos obesos com ou sem diabetes e indivíduos com tuberculose. Essas células foram avaliadas quanto a expressão de proteínas de membrana, citocinas, bem como a capacidade dessas células fagocitarem *Mycobacterium tuberculosis* ou outras micobactérias.

## 3 | RESULTADOS

### 3.1 O papel dos macrófagos durante a infecção por *Mycobacterium tuberculosis*

Durante o processo infeccioso, *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) alcançam os alvéolos pulmonares, espaço especializado nas trocas gasosas, infectando os macrófagos alveolares. Esta bactéria aperfeiçoou diversos tipos de mecanismos para evitar o ambiente desfavorável nos macrófagos, tais como impedir a fusão entre o fagossomo e o lisossomo, evitando o ambiente ácido no interior do fagolisossoma, e assim gerando mecanismos de virulência, os quais permitem a sobrevivência de Mtb dentro dos macrófagos (OLIVEIRA, 2013).

O desenvolvimento de Mtb é lento devido sua parede celular que resiste o acesso de nutrientes para dentro da células, impedindo a excreção de resíduos de produtos para o exterior da célula. Há três classes de macromoléculas presentes em sua parede celular, sendo esses os peptidoglicano, arabinogalactano e ácidos micólicos. Os ácidos micólicos favorecem a impermeabilidade na parede como também a patogenicidade de Mtb. Na parte externa da parede celular, os ácidos micólicos produzem uma estrutura própria que é chamada de cordão - dimicolato de trealose, também conhecido como fator corda. Fator corda é um importante fator de virulência de Mtb, sendo um mediador do processo de interação com o sistema imune, bem como com a indução de resistência ao processo de fagocitose, favorecendo a patogenicidade bacteriana (OLIVEIRA, 2013).

Além disso, dentro dos macrófagos Mtb promove a desregulação do metabolismo lipídico, provocando o acúmulo de lipídios, ou corpos lipídicos. Os corpos lipídicos favorecem uma característica aos macrófagos, os quais se assemelham a espuma, sendo então denominados macrófagos espumosos (PEYRON et al., 2008). Análise de microscopia eletrônica permitiu observar que Mtb utiliza esses lipídios como fonte de energia, favorecendo a sobrevivência e a multiplicação de Mtb no ambiente intracelular. Mesmo em fase de latência, ou dormência, os bacilos permanecem vivos, não sendo eliminados, podendo sair do estado de dormência em algum momento da vida do indivíduo (PEYRON et al., 2008).

O primeiro contato do hospedeiro com Mtb ocorre a partir de gotículas expelidas por espirros, fala ou tosse contendo as microbactérias (Figura 1A). Ao ser internalizado, Mtb alcança os alvéolos pulmonares, onde se inicia a resposta imunológica do hospedeiro, a partir de células dendríticas infectadas que promove a resposta imune adquirida (Figura 1B). Os macrófagos alveolares são um dos primeiros a ter contato com a micobactéria, que as internalizam, tornando-se macrófagos infectados, realizando a fagocitose de Mtb. Em condições de normalidade, os macrófagos infectados sofrem ativação e passam a expressar

moléculas de membrana, como TLR-2, CD14 e CD206. Essas moléculas vão participar diretamente do reconhecimento de Mtb. Ao longo do processo de ativação, essas células produzem uma resposta inflamatória com a secreção de TNF- $\alpha$ , a qual promove o acúmulo de quimiocinas para recrutar e conservar algumas células, dentre elas os monócitos, neutrófilos, linfócitos T e B, formando uma estrutura conhecida como granuloma (Figura 1C).

No início da formação do granuloma, os macrófagos se diferenciam em células gigantes multinucleadas/células gigantes de Langherans, células epitelióides e macrófagos espumosos (são chamados assim devido ao acúmulo lipídico em seu interior que lhe dá uma aparência esponjosa). Esses lipídios servem de fonte de nutrientes para Mtb. As citocinas produzidas nos local da infecção, tais como IL-12 bem como a apresentação de antígenos de Mtb nos linfonodos promovem a diferenciação e a migração de linfócitos T auxiliares, como TCD4<sup>+</sup> produtores de IFN- $\gamma$  (citocina de ativação de macrófagos e de contenção micobacteriana) (Figura 1C). O granuloma consolidado é constituído por um centro necrótico, contendo Mtb, macrófagos infectados, macrófagos espumosos e macrófagos em processo de apoptose. Outras células como células epitelióides e células gigantes multinucleares estão envolvendo essa região central, sendo associados com células dendríticas e linfócitos T e B. Esse tipo de resposta é essencial para gerar um granuloma estável, capaz de controlar a infecção e talvez favorecer a eliminação de Mtb. No decorrer do desenvolvimento do granuloma, este é envolvido por um anel fibrótico extenso, que culmina com o isolamento dessa região (Figura 1D).

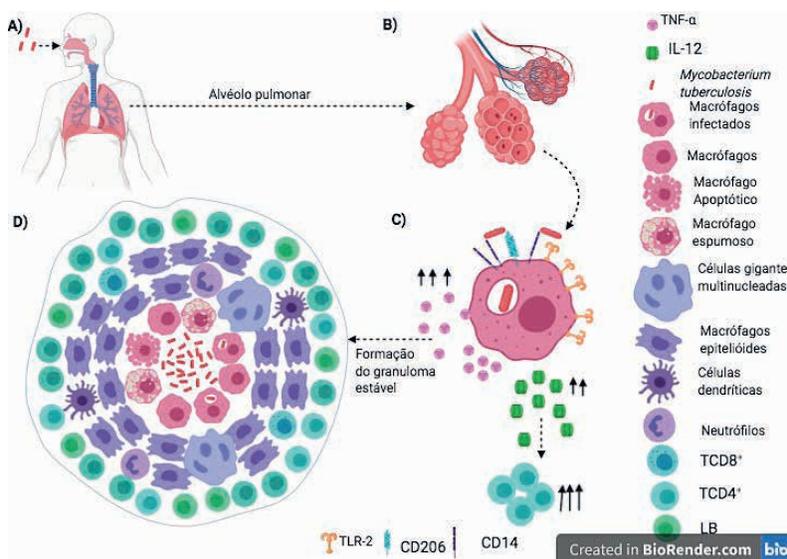


Figura 1. Infecção por *Mycobacterium tuberculosis* durante condições de estabilidade do sistema imune.

### 3.2 Papel dos macrófagos na indução da tuberculose durante a diabetes mellitus do tipo 2 (DM2)

Doenças crônicas como obesidade, diabetes mellitus e tuberculose são problemas crônicos da saúde pública e estão interligados por promoverem inflamação crônica. A abundância do tecido adiposo na obesidade (OB) e diabetes mellitus 2 (DM2) promove a secreção e liberação de mediadores inflamatórios, os quais favorecem a resistência a insulina em macrófagos. Os macrófagos são células essenciais para o controle da infecção por Mtb, e ao mesmo tempo são células que são alteradas devido ao processo diabético. Muitos estudos tem demonstrado que a diabetes promove alteração no comportamento dos macrófagos, favorecendo a infecção por micobactérias, tanto em modelo animal, quanto em modelo humano (GOMES et al., 2013; LACHMANDAS et al., 2015; RAO et al., 2019; VANCE et al., 2019; MATINEZ et al., 2016; KUMAR et al., 2018; RESENDE et al., 2018; LOPEZ-LOPEZ et al., 2018; RAPOSO-GARCIA et., 2017; ALIM et al., 2017).

Muito vêm sendo discutido acerca dos efeitos da glicose na atividade dos macrófagos, em sua capacidade de responder durante a produção de citocinas e durante o processo de fagocitose. Alguns trabalhos vêm abordando diretamente os efeitos da glicose sobre essas células, e o seu comprometimento para a realização da fagocitose de Mtb (LACHMANDAS et al., 2015; MONTOYA-ROSALES et al., 2016; KUNDU et al., 2019).

No trabalho de LACHAMANDAS e colaboradores foi demonstrado o efeito da glicose durante a infecção por Mtb (LACHMANDAS et al., 2015). Neste experimento foi realizado a obtenção de monócitos do sangue periférico (M0 e M2). Em seguida foi realizado a infecção dessas células com Mtb associado ou não com diferentes doses de glicose (5-40mmol/L). Foi demonstrado que quanto maior a concentração de glicose, maior a produção de citocinas TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 e IL-1R. A presença de glicose influencia diretamente na mudança da capacidade de resposta dessas células. No entanto, a presença da glicose não altera o crescimento de Mtb *in vitro*. Independente da concentração de glicose, a bactéria cresce normalmente. Portanto, somente altas concentrações de glicose não explica totalmente o aumento da vulnerabilidade das pessoas diabéticas a desenvolver tuberculose (LACHMANDAS et al., 2015).

Alguns peptídeos são extremamente importantes no início do processo infeccioso por Mtb. Dentre esses, tem-se o peptídeo LL-37, o qual tem um papel essencial no controle da produção de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias por macrófagos infectados com Mtb (TORREZ-JUAREZ et al., 2013). Deste modo, no trabalho de MONTOYA-ROSALES e colaboradores foi determinado o efeito da glicose na expressão do LL-37, e em como essa expressão se correlaciona com o

controle da Tuberculose. Foi observado que altas concentrações de glicose (16mM e 22mM) favorece uma redução na expressão do gene LL-37 pelos macrófagos. No entanto, altas concentrações de glicose na presença de Mtb promove uma intensa produção de LL-37 pelos macrófagos, favorecendo o desenvolvimento das micobactérias intracelulares (MONTTOYA-ROSALE et al., 2016). Tem sido demonstrado que na presença de Mtb e LL-37 há uma alta produção de IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  no início da infecção. Porém, no decorrer da infecção, há uma redução da produção de TNF- $\alpha$  (TORREZ-JUAREZ et al., 2013). Uma vez que TNF- $\alpha$  é essencial para induzir a formação de um granuloma estável na tuberculose, pode ser que a glicose induza esse efeito nos macrófagos de pacientes diabéticos, favorecendo uma maior infecção nesses indivíduos.

A patogênese e os distúrbios da DM são estritamente ligada ao metabolismo falho da glicose. O aumento da glicose promove o aumento dos níveis de citocinas, associados ao aumento da expressão de IFN- $\gamma$  identificado no tecido adiposo, induz um progresso da resistência insulínica, colaborando com a alteração de macrófagos M2 anti-inflamatórias, para um grupo de macrófagos M1 pró inflamatório. Além disso, a deficiência no controle glicêmico gera uma elevação nos níveis da glicose, e atrapalha a associação à lectina ligadora de manose, provocando uma falha na fagocitose em indivíduos com DM2 (RAO et al, 2019).

No trabalho de RAPOSO-GARCIA e colaboradores (2017), foi realizado a infecção de monócitos circulantes de indivíduos com DM e controles. Após a infecção foi observado que monócitos de indivíduos DM2 apresentam menos micobactérias em seu interior. Além disso foi possível identificar que o crescimento da micobactéria ocorre de maneira semelhante em ambos tipos de monócitos (RAPOSO-GARCIA et., 2017). No trabalho de GOMEZ e colaboradores foi verificado a capacidade de monócitos de DM2 interagirem com Mtb por meio da interação com anticorpos. Monócitos de pacientes com DM2 foram infectados com Mtb, sendo observado que há uma incapacidade dessas células de fagocitarem a bactéria, sugerindo haver algum problema nos receptores de complemento e receptores de anticorpos dos macrófagos dos indivíduos com DM2 (GOMEZ et al., 2013).

O fenômeno de redução da fagocitose também foi observado em macrófagos alveolares humanos. Nessas células foi possível demonstrar que a exposição a altas concentrações de glicose induz o aumento da expressão de marcadores inflamatórios, tais como CX3CR1, e MMP9 (matriz metalo proteinase do tipo 9) e CD169 (receptor scavenger) na superfície dos macrófagos. Quando se realiza a infecção dessas células com *Mycobacterium smegmatis* observa-se que tanto em baixas quanto em altas concentrações de glicose há uma redução da fagocitose dessa micobactéria (VANCE et al., 2019). Portanto, a presença de glicose influencia diretamente na conversão de um macrófago M2 a um macrófago M1. Apesar de

altos níveis de glicose induzir a expressão de marcadores inflamatórios, bem como a diferenciação desses macrófagos a um perfil M1, altas concentrações de glicose promove um defeito no processo de fagocitose pelos macrófagos alveolares, podendo promover uma falha no controle da infecção por micobactérias.

Tem sido intensamente demonstrado na literatura que a vulnerabilidade à infecção por micobactérias se dá devido uma falha na resposta imune adaptativa do tipo Th1, nos levando a supor que há uma falha na resposta imune específicas na DM, contribuindo para o aumento da vulnerabilidade ao progresso da TB (RAO et al. 2019). No entanto, evidências demonstram que durante a DM também há alterações na imunidade inata, as quais favorecem a indução de um defeito na produção de uma resposta resistente as infeções bacterianas. Este fator pode aumentar a propensão das pessoas com DM a desenvolver a TB. Nesse contexto, foi verificado que durante a diabetes há defeitos nas vias de quimiotaxia, fagocitose e a ativação e apresentação de antígenos por fagocitose, quando expostos à Mtb. KUMAR et al. (2018) sugere também que há alteração no estímulo dos monócitos e promoção da susceptibilidade para TB por afetar os marcadores dessas células, tais como CD14, CD163, PCR e TNF- $\alpha$ , isso por observação em três tempos diferentes, no pré-tratamento, após dois meses e com seis meses de tratamento (KUMAR et al., 2018). Logo, tem sido relatado que pessoas com o controle glicêmico inapropriado exibe um maior risco de ativar a TB (SILVA et al., 2018). No entanto, mesmo com o controle da glicemia, a obesidade é uma comorbidade para a DM.

Tem sido demonstrado que há alterações nos perfis de monócitos circulantes em indivíduos obesos com e sem diabetes. Os monócitos são fagócitos mononucleares fabricados pela medula óssea, sendo liberados frequentemente na circulação sanguínea. Em humanos são encontrados três subgrupos de monócitos CD14<sup>+</sup> e CD16<sup>+</sup>, sendo esses: Clássico - CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>, Intermediário - CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> e Não Clássicos - CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> (RESENDE et al., 2019). Neste estudo foi possível observar que monócitos de indivíduos com TB ativa apresentam a expressão de CD86 e CD206 semelhante aos indivíduos saudáveis e obesos, porém inferior ao observado nos indivíduos obesos diabéticos. No entanto, ao analisar a população de monócitos inflamatórios (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>), observou-se que indivíduos com TB ativa apresentam maior expressão de CD86 e CD206 que indivíduos saudáveis e que esta expressão é similar ao observado nos indivíduos obesos diabéticos. Ou seja, a resposta imune de monócitos de indivíduos obesos se assemelha ao observado na TB ativa. Além disso, foi observado que moléculas importantes na fagocitose de Mtb estavam alterados na obesidade, tais como TLR-4 e TLR-2. Logo, para verificar se havia uma alteração no processo de fagocitose desses monócitos na obesidade foi realizado o cultivo de Mtb na presença de monócitos de indivíduos com Tb ativa, obesidade com diabetes e obesidade sem diabetes, bem como monócitos

de indivíduos saudáveis. Foi possível observar que há uma maior quantidade de colônias nos monócitos dos indivíduos obesos, obesos diabéticos em relação aos indivíduos saudáveis, semelhante ao observado em monócitos de paciente com TB ativa. Esses dados demonstram que existem fatores imunológicos alterados nos monócitos dos indivíduos com obesidade que pode favorecer a infecção por Mtb (RESENDE et al., 2019).

Os resultados apontados nos estudos feitos por Resende e colaboradores, sugerem que os monócitos não clássicos podem ser uma conexão entre obesidade diabetes e tuberculose, e talvez seja um dos motivos que colaboram para a ligação da diabetes e tuberculose devido a muitas aparências fenotípicas e funcionais descobertas nessas células nas duas doenças citadas acima (RESENDE et al., 2018). Neste sentido, os indivíduos com obesidade podem ser um forte grupo de risco para desenvolver TB ativa.

No trabalho de LOPEZ- LOPEZ e colaboradores (2018) foi realizado a obtenção de monócitos do sangue periférico de indivíduos com diabetes (DM) e sem diabetes (DM). Em seguida, foi realizada a infecção dessas células com diferentes cepas de H37Rv. Depois de infectar com as cepas de Mtb, esses sendo cepas de referência H37Rv de isolados clínicos do fenótipo 1, fenótipo 2 e fenótipo 4. Após a infecção, foi demonstrado que os monócitos de pacientes com DM2 reduz a expressão de HLA-DR, IL-10, IL-8. Além disso, o isolado 1 foi mais fagocitado por esses monócitos de indivíduos DM2 em relação a monócitos de indivíduos saudáveis. Esses fatores demonstram que a DM2 altera o comportamento dos monócitos, podendo alterar a produção de moléculas co-estimuladoras, citocinas, bem como interferir no controle da infecção por micobactérias (LOPEZ-LOPEZ et al., 2018).

No trabalho desenvolvido por ALIM e colaboradores (2017) foi utilizado um modelo de camundongo diabético, em seguida foram feitas infecção *in vivo* e *ex vivo*, com o intuito de compreender o comprometimento da resposta imune durante a diabetes. A infecção *in vivo* de camundongos demonstra que ao longo da infecção há uma maior quantidade de Mtb no fígado, pulmões e baço de camundongos diabéticos, em relação ao grupo controle. Análise histológica permitiu demonstrar mais focos inflamatórios no fígado dos camundongos diabéticos, observando uma maior quantidade de micobactérias nesses órgãos. No entanto, foi observado que camundongos diabéticos apresentavam uma redução na produção de IL-12 e MCP-1, citocinas essenciais na indução de Th1 e no recrutamento de monócitos para os pulmões, respectivamente. Experimento *ex vivo* permitiu observar que tanto macrófagos alveolares quanto peritoneais de camundongos diabéticos tiveram uma redução na capacidade de fagocitose, bem como na produção de TNF- $\alpha$ , IL-6 e MCP-1. Portanto, a redução de citocinas essenciais no controle da infecção pode estar influenciando na predisposição do indivíduo diabético a desenvolver

tuberculose (ALIM et al., 2017).

Utilizando um modelo murino, MARTINEZ e colaboradores demonstra que a hiperglicemia prejudica o processo de fagocitose. Neste trabalho, foi realizada a coleta de macrófagos alveolares de modelo de camundongos diabéticos e saudáveis. Ao realizar infecção com Mtb nessas células, foi observado que macrófagos alveolares de camundongos diabéticos possuem um defeito na fagocitose dessa micobactéria. Para verificar a especificidade desse defeito, beads foram recobertas com TDM (Trealose dimicolato: fator corda de micobactérias). Surpreendentemente, macrófagos alveolares infectados com beads e TDM apresentam defeitos na fagocitose. Foi verificado ainda que há um defeito na expressão de MARCO, CD14 e TLR-2 nessas células, receptores essenciais no processo de interação com TDM para realização de fagocitose por Mtb. Além disso, observou-se que Mtb cresce menos em macrófagos alveolares de camundongos diabéticos, quando se compara a macrófagos alveolares de camundongos normais. No entanto, deste contraste, foi demonstrado que há uma deficiência na indução de células Th1 específicas para Mtb em modelo de camundongos diabéticos. Logo, é possível concluir que o excesso de glicose altera os macrófagos alveolares de camundongos, podendo reduzir a capacidade de indução de linfócitos Th1, os quais são essenciais no controle da Tuberculose (MATINEZ et al., 2016).

É possível observar com essa revisão que após a entrada de Mtb no hospedeiro DM2, os macrófagos infectados não respondem da mesma maneira (Figura 2). Essas células passam a secretar menos TNF- $\alpha$  e menos IL-12, citocinas essenciais para a formação de um granuloma estável, bem como para a formação de células Th1 (Figura 2C). Essas alterações nos macrófagos no DM2, torna o hospedeiro mais susceptível a desenvolver a forma ativa da tuberculose, em que se observa a formação de um granuloma desorganizado (Figura 2D), característico da TB ativa.

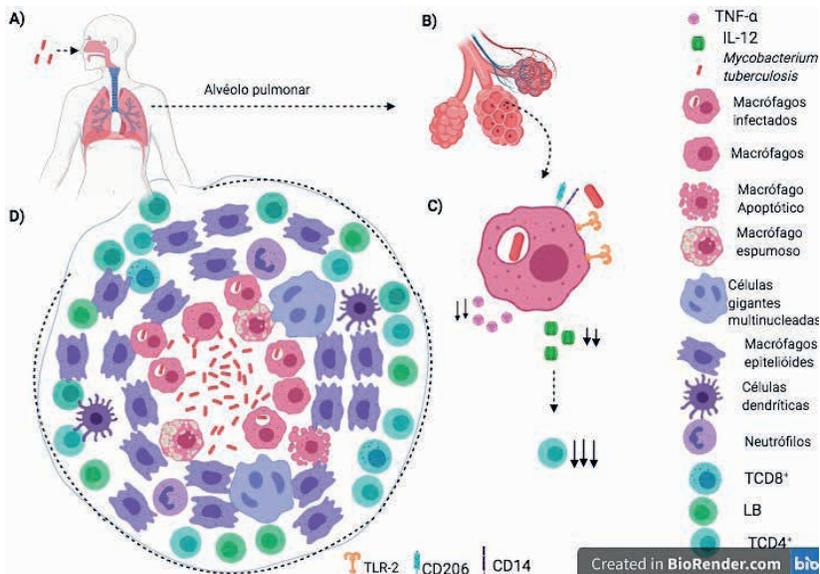


Figura 2. Processo de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* em modelos murinos de camundongos obesos e com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

Portanto, foi possível compreender que o distúrbio fagocítico dos macrófagos é um fator relevante na vulnerabilidade micobacteriana extensa em pessoas com DM2, devido a uma redução na atividade fagocítica, redução na eficiência da eliminação micobacteriana e uma modificação na produção de citocinas, comprometendo a resposta contra a micobactéria (ALIM et al., 2017).

#### 4 | CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

Tem sido demonstrado na literatura que existe um paradigma no entendimento da relação entre a obesidade, diabetes e tuberculose. Nesse sentido, em qualquer das doenças existe um distúrbio no metabolismo dos lipídios, glicose e imunológico. Esses fatores podem promover a alteração das células que controlam a infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, dentre elas os macrófagos. Cerca de 15% dos casos de tuberculose está relacionada à diabetes Mellitus (DM), pois a tuberculose atrapalha temporariamente a tolerância à glicose que se associa ao risco do desenvolvimento da diabetes. A inflamação induzida durante a TB pode ocasionar a hiperglicemia transitória. Pacientes com TB latente pode evoluir para TB ativa com o quadro de diabetes, principalmente em pacientes com mal controles glicêmicos (SILVA et al., 2018).

Uma vez que os macrófagos são células importantes para o desenvolvimento da tuberculose, e são diretamente afetadas pela diabetes do tipo II, essas células

foram objetos centrais desta pesquisa. O risco de desenvolver tuberculose é maior em pessoas que se têm outras comorbidades entre elas a diabetes. A associação entre essas duas doenças aumentam as chances de ineficiência do tratamento para diabetes, pois a diabetes pode ocasionar resistência aos medicamentos administrados que aumenta as chances de óbito, e na tuberculose pode se ter intolerância a glicose, dificultando o controle glicêmico em diabéticos.

A diabetes sem controle pode facilitar a infecção por micobactérias por vários mecanismos, dentre eles alteração nos receptores de fagocitose, alteração da síntese de citocinas importantes para a formação do granuloma e para a indução de resposta específica Th1, sendo essas MCP-1, TNF- $\alpha$  e IL-12. A ausência desses componentes podem favorecer o desenvolvimento de tuberculose em indivíduos com DM2.

## REFERÊNCIAS

- ALIM, M. A.; SIKDER, S.; BRIDSON, T.L.; RUSH, C.M.; GOVAN, B.L.; KETHEESAN, N. **Anti-mycobacterial function of macrophages is impaired in a diet induced modelo of type 2 diabetes.** Tuberculosis (Edinb).2017; 102:4754. <<https://doi:10.1016/j.tube.2016.12.002>.
- BARROS, A.M.C.; DE SOUZA, F.C. **migração de célula mononucleada do sangue periférico (monócitos/macrófagos) em diferentes processos inflamatórios.** Revista Especialize On-line IPOG - Goiânia - Ano 8, Edição nº 14 Vol. 01 dezembro/2017.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis.** – Brasília: Ministério daSaúde, 2017. P 5, 7, 9, 13, 14 ,17, 22, 29, 30, 34, 38, 45. <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/brasil\\_livre\\_tuberculose\\_plano\\_nacional.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/brasil_livre_tuberculose_plano_nacional.pdf)
- BRASIL. **BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO;** Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde Volume 49 | Nº 11 | Mar. 2018 Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas. Você visitou esta página em 08/04/19. [portalsms.saude.gov.br/marco/2018-009](http://portalsms.saude.gov.br/marco/2018-009)
- COSTA, A.F. et al. **Carga do diabetes mellitus tipo 2 no Brasil.** Cad. Saúde Pública, RiodeJaneiro, v.33, n.2, e00197915, 2017.
- FERRI, A.O.; AGUIAR, B.; WILHELM, C.M.; SCHMIDT, D.; FUSSIEGER, F.; PICOLI, S.U. **Diagnóstico de Tuberculose: uma revisão.** Revista Liberato. 15(24): 105-212. 2014.
- GOMEZ, D. I., TWAHIRWA, M., SCHLESINGER, L. S., & RESTREPO, B. I. **Reduced Mycobacterium tuberculosis association with monocytes from diabetes patients that have poor glucose control.** Tuberculosis (Edinburgh, Scotland), 93(2), 192–197. 2013. <<https://doi.org/10.1016/j.tube.2012.10.003>.

KEWCHAROENWONG, C.; PRABOWO, S. A.; BANCROFT, G. J.; FLETCHER, H. A.; LERTMEMONGKOLCHAI, G. **Glibenclamide Reduces Primary Human Monocyte Functions Against Tuberculosis Infection by Enhancing M2 Polarization.** Front Immunol. 9:2109. Published 2018. <<https://doi:10.3389/fimmu.2018.02109>.

KUMAR, P.N.; MOIDEEN, K.; SIVAKUMAR, S.; MENON, P.U.; VISWANATHAN, V.; KORNFELD, H.; BABU, S. **Modulation of dendritic cell and monocyte subsets in tuberculosis-diabetes co-morbidity upon standard tuberculosis treatment. Tuberculosis (Edinb).** December; 101: 191–200. 2016. <<https://doi:10.1016/j.tube.2016.10.004>.

KUMAR, N.P.; MOIDEEN, K.; BHOOTRA, Y.; NANCY, A. VISWANATHAN, V; SHRUTHI, B.S.; SIVAKUMAR, S.; NATARAJAN, M.; KORNFELD, H.; BABU, S. **Elevated circulating levels of monocyte activation markers among tuberculosis patients with diabetes co-morbidity.** John Wiley & Sons Ltd., Immunology, 156, 249–258. 2018. <<https://doi:10.1111/imm.13023>.

KUNDU, J.; VERMA, A.; VERMA, I.; BHADADA S.K.; SHARMA, S. **Proteomic changes in *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv under hyperglycemic conditions favour its growth through altered expression of Tgs3 (Rv3234c) and supportive proteins (Rv0547c, AcrA1 and Mpa).** Tuberculosis (Edinb).115:154-160. 2019. <<http://doi:10.1016/j.tube.2019.03.006>.

LACHMANDAS.E.;VRIELING,F.;WILSON, L.G.;JOOSTEN,S.A.;NETEA,M.G. et al. **The Effect of Hyperglycaemia on *In Vitro* Cytokine Production and Macrophage Infection with *Mycobacterium tuberculosis*.** PLOS ONE 10 (2): e0117941.2015. <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117941>

LAPA E SILVA, J.R.; BOECHAT, N. **The resurgence of tuberculosis and the impact of the study of pulmonary immunopathogenesis.** J. bras. Pneumol. São Paulo. 30, n. 4, p. 388-394, ago. 2004.

LEAL, A. M. O; VOLTARELLI, J.C. **Perspectivas da terapia com células-tronco para o diabetes mellitus tipo 2.** Rev.Bras.Hematol.Hemoter. São Paulo,v.32, n.4, p.329334, 2010.

LOPEZ-LOPEZ, N. et al. **Type-2 diabetes alters the basal phenotype of human macrophages and diminishes their capacity to respond, internalise, and control *Mycobacterium tuberculosis*.** Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, v.113, n.4, e170326, 2018.

MARTINEZ, N.; KETHEESAN, N.; WEST,K.; VALLERSKOG,T.; KORNFELD, H. **Impaired Recognition of *Mycobacterium tuberculosis* by Alveolar Macrophages From Diabetic Mice,** The Journal of Infectious Diseases, Volume 214, Issue 11, 1 December 2016, Pages 1629–1637, <<https://doi.org/10.1093/infdis/jiw436>

MONTOYA-ROSALES, A.; CASTRO-GARCIA, P.; TORRES-JUAREZ, F.; ENCISO-MORENO, J. A.; RIVAS-SANTIAGO, B. **Glucose levels affect LL-37 expression in monocyte-derived macrophages altering the *Mycobacterium tuberculosis* intracellular growth control.** Microb Pathog. 97:148-153. 2016.

OLIVEIRA, M. D. ***Mycobacterium Tuberculosis* e a resistência do bacilo de Koch.** 2013. Tese de Doutorado. Você visitou esta página em 13/05/20.

PEYRON, P.; VAUBOURGEIX, J.; POQUET, Y.; LEVILLAIN, F.; BOTANCH, C. et al. **Foamy Macrophages from Tuberculous Patients' Granulomas Constitute a Nutrient-Rich Reservoir for *M. tuberculosis* Persistence.** *Patógenos PLOS4*(11): e1000204. 2008 <<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000204>>

RAO, S.; RAHIM, M.; IQBAL, K.; HAROON, F.; HASAN, Z. **Impact of diabetes on mechanisms of immunity against *Mycobacterium tuberculosis*.** *J Pak Med Assoc.* 2019;69(1):94-98.

RAPOSO-GARCÍA, S. GUERRA-LASO, J.M.; GARCÍA-GARCÍA, S. et al. **Immunological response to *Mycobacterium tuberculosis* infection in blood from type 2 diabetes patients.** *Immunol Lett.* 186:41-45. 2017.

RESENDE, D.P.; DA COSTA, A.C.; DE SOUZA, R.L.P. et al. **Non-classical circulating monocytes in severe obesity and obesity with uncontrolled diabetes: A comparison with tuberculosis and healthy individuals.** *Tuberculosis (Edinb).* 114:30841. 2019 <<https://doi.org/10.1016/j.tube.2018.11.003>>

SILVA, D. R. et al. **Fatores de risco para tuberculose: diabetes, tabagismo, álcool e uso de outras drogas.** *J. bras. pneumol, São Paulo, v. 44, n. 2, p.145-152, abr. 2018.*

SPERETTA, G.F. LEITE, R.D.; DUARTE, A.C.O. **Obesidade, inflamação e exercício: foco sobre o TNF-alfa e IL-10.** *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*

TORRES-JUAREZ, F.; CARDENAS-VARGAS, A.; MONTOYA-ROSALES, A.; GONZÁLEZ-CURIEL, I.; GARCIA-HERNANDEZ, M. H.; ENCISO-MORENO, J. A.; HANCOCK, R. E. W.; RIVAS-SANTIAGO, B. LL-37 **Immunomodulatory Activity during *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Macrophages** *Infect Immun.* 2015 Dec; 83(12): 4495–4503. Prepublished online 2015 Sep 8. Published online 2015 Nov 10. doi: 10.1128/IAI.00936-15

VANCE, J.; SANTOS, A.; SADOFSKY, L. et al. **Effect of High Glucose on Human Alveolar Macrophage Phenotype and Phagocytosis of *Mycobacteria*.** *Pulmão* 197, 89-94 (2019). <<https://doi.org/10.1007/s00408-018-0181-z>>

FIOR TORRES-JUAREZ, ALBERTINA CARDENAS-VARGAS, ALEJANDRA MONTOYA-ROSALES, IRMA GONZÁLEZ-CURIEL, MARIANA H. GARCIA-HERNANDEZ, JOSE A. ENCISO-MORENO, ROBERT E. W. HANCOCK, BRUNO RIVAS-SANTIAGO. **LL-37 Immunomodulatory Activity during *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Macrophages** *Infect Immun.* 2015 Dec; 83(12): 4495–4503. 2015. doi: 10.1128/IAI.00936-15