

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

ELIAS DOS SANTOS MELO

**RELAÇÃO ENTRE A TUBERCULOSE PANCREÁTICA E O DESENVOLVIMENTO
DE DIABETES PANCREATOGÊNICA**

Juazeiro do Norte – CE
2023

ELIAS DOS SANTOS MELO

**RELAÇÃO ENTRE A TUBERCULOSE PANCREÁTICA E O DESENVOLVIMENTO
DE DIABETES PANCREATOGÊNICA**

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Dra. Amanda Karine de Sousa

Juazeiro do Norte – CE
2023

ELIAS DOS SANTOS MELO

**RELAÇÃO ENTRE A TUBERCULOSE PANCREÁTICA E O DESENVOLVIMENTO
DE DIABATES PANCREATOGÊNICA**

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Dra. Amanda Karine de Sousa

Data de aprovação: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Amanda Karine de Sousa
Orientadora

Prof(a): Esp. Wenderson Pinheiro de Lima
Examinador 1

Prof(a): Me. Rakel Olinda Macêdo da Silva
Examinador 2

Dedico esse trabalho à minha família, aos meus amigos e a todos aqueles que se fizeram presentes e me incentivaram durante toda a jornada.

RELAÇÃO ENTRE A TUBERCULOSE PANCREÁTICA E O DESENVOLVIMENTO DE DIABETES PANCREATOGÊNICA

Elias dos Santos Melo¹; Amanda Karine de Sousa².

RESUMO

O objetivo do presente estudo é relatar os mecanismos fisiopatológicos da tuberculose pancreática e correlacioná-los com o desenvolvimento da diabetes pancreatogênica. Trata-se de uma revisão de literatura integrativa com abordagem descritiva baseada na captação de informações bibliográficas. A coleta de dados ocorreu utilizando-se das bases de dados *Lilacs*, *Pubmed* e *Scielo*, no período de agosto de 2022 a junho de 2023. Foram utilizadas publicações entre janeiro de 1985 a junho de 2023. Na busca, foram utilizados os seguintes descritores: tuberculose pulmonar, tuberculose extrapulmonar, tuberculose abdominal e pancreática, pancreatite tuberculosa, tuberculose e diabetes, bem como intolerância à glicose/resistência à insulina, utilizando os moderadores booleanos “and” e “or”. Foram utilizadas publicações em português, inglês e espanhol, estas disponíveis na íntegra, bem como foram excluídas as que possuíam acesso restrito e/ou que não atenderam à temática proposta. Ao fim do estudo, foram utilizadas 64 publicações, bem como foram consultados 3 livros. Diante dos estudos representados, entende-se que a tuberculose pancreática é rara, mas se faz presente principalmente em imunocomprometidos. O processo inflamatório é acentuado e caracteriza-se como sendo o principal fator predisponente para o desenvolvimento dos casos de fibrose no pâncreas. Estes, por vezes, podem resultar em diabetes pancreatogênica, uma vez que resultam do dano pancreático constante e da conseqüente secreção prejudicada de insulina e glucagon, dando origem a picos de hiperglicemia em alternância com períodos de hipoglicemia, estando geralmente associados aos piores desfechos da doença. Vale salientar que tal característica pode mimetizar um falso diagnóstico de Diabetes *mellitus* tipo 2.

Palavras-chave: *Mycobacterium tuberculosis*. Pancreatite tuberculosa. Tuberculose extrapulmonar.

RELATIONSHIP BETWEEN PANCREATIC TUBERCULOSIS AND THE DEVELOPMENT OF PANCREATOGENIC DIABETES

ABSTRACT

The aim of the present study is to report the pathophysiological mechanisms of pancreatic tuberculosis and correlate them with the development of pancreatogenic diabetes. This is an integrative literature review with a descriptive approach based on the collection of bibliographic information. Data collection occurred using the Lilacs, Pubmed and Scielo databases from August 2022 to June 2023. Publications from January 1985 to June 2023 were used. The following descriptors were used in the search: pulmonary tuberculosis, extrapulmonary tuberculosis, abdominal and pancreatic tuberculosis, tuberculous pancreatitis, tuberculosis and diabetes, as well as glucose intolerance/insulin resistance, using the Boolean modifiers "and" and "or". We used publications in Portuguese, English, and Spanish, which were available in full, and excluded those with restricted access and/or that did not meet the proposed theme. At the end of the study, 64 publications were used, and 3 books were consulted. In view of the studies represented, it is understood that pancreatic tuberculosis is rare, but it is present mainly in immunocompromised patients. The inflammatory process is

¹ Discente do curso de Biomedicina. eliassantos999@gmail.com. Centro Universitário Leão Sampaio.

² Docente do curso de Biomedicina. amandakarineleaosampaio.edu.br. Centro Universitário Leão Sampaio.

accentuated and is characterized as the main predisposing factor for the development of pancreatic fibrosis. These can sometimes result in pancreatogenic diabetes, since they result from the constant pancreatic damage and the consequent impaired secretion of insulin and glucagon, giving rise to peaks of hyperglycemia alternating with periods of hypoglycemia, and are generally associated with the worst outcomes of the disease. It is worth noting that such a characteristic may mimic a false diagnosis of type 2 diabetes mellitus.

Keywords: Extrapulmonary tuberculosis. *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculous pancreatitis.

1 INTRODUÇÃO

A Tuberculose (TB) é uma patologia predominantemente respiratória causada por algumas bactérias da família Mycobacteriaceae, especialmente por *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*). Provoca um processo inflamatório localizado que depende da imunidade do hospedeiro e da virulência do patógeno (MARAIS et al., 2004).

Apesar de acometer os pulmões, a TB também pode afetar outros órgãos como linfonodos, pâncreas, rins, meninges e outros sítios (SANT'ANNA, 2012). A depender da localização, pode resultar em manifestações extrapulmonares e disseminadas, caracterizando a tuberculose extrapulmonar (CAGATAY et al., 2004).

A Tuberculose Extrapulmonar ocorre pela disseminação hematogênica do bacilo e possui instalação lenta e insidiosa devido às condições não tão favoráveis ao desenvolvimento de *Mtb*. A sintomatologia varia de acordo com o órgão acometido e, na maioria das vezes, é inespecífica. Pode mimetizar outras patologias e é determinada por processos inflamatórios ou obstrutivos (MARAIS et al., 2005).

Uma das formas de manifestação extrapulmonar é a Tuberculose Abdominal. A apresentação abdominal pode ser manifestada acometendo praticamente qualquer órgão intracavitário, variando com o envolvimento de diferentes estruturas do seguimento intestinal e até mesmo de órgãos sólidos como fígado, baço e pâncreas (PEIXOTO FILHO; PEIXOTO; D'IPPOLITO, 2007).

A ocorrência no pâncreas é rara e não foi bem descrita (FURIN; COX; PAI, 2019). Quando acontece, resulta em uma série de alterações metabólicas, bem como provoca algumas alterações que incluem o aumento das dimensões do órgão, coleções intrapancreáticas ou massas complexas e heterogêneas que podem resultar em pancreatite, vindo a afetar a função endócrina e exócrina (NAGAR et al., 2009).

A pancreatite Aguda (PA) pode ser classificada em dois tipos: Pancreatite Aguda intersticial e necrosante. A PA intersticial é marcada pelo aumento do pâncreas em

decorrência do processo inflamatório, que resulta em edema. Já a PA necrosante é caracterizada pela presença de necrose pancreática, que resulta em coleções necróticas agudas de caráter heterogêneo devido à presença de detritos necróticos em seu interior. A necrose pancreática está associada aos piores desfechos da pancreatite (BANKS et al., 2013).

A intolerância à glicose e a resistência à insulina são muito relatadas na literatura, bem como os fatores associados que induzem ao desenvolvimento da patologia diabetes. Apesar de o tema ser bem difundido por meio de pesquisas científicas, algumas lacunas e associações patológicas ainda não foram totalmente esclarecidas ou foram trabalhadas em outra perspectiva, como por exemplo: a relação entre a tuberculose pancreática e o desenvolvimento da diabetes pancreatogênica, uma vez que a diabetes pode alterar a imunidade do hospedeiro, levar ao agravamento da tuberculose e ao desenvolvimento de várias doenças secundárias.

Dados os fatos anteriormente citados, faz-se necessário a realização mais pesquisas acerca do tema, visando associar a tuberculose como fator predisponente para o desenvolvimento da diabetes.

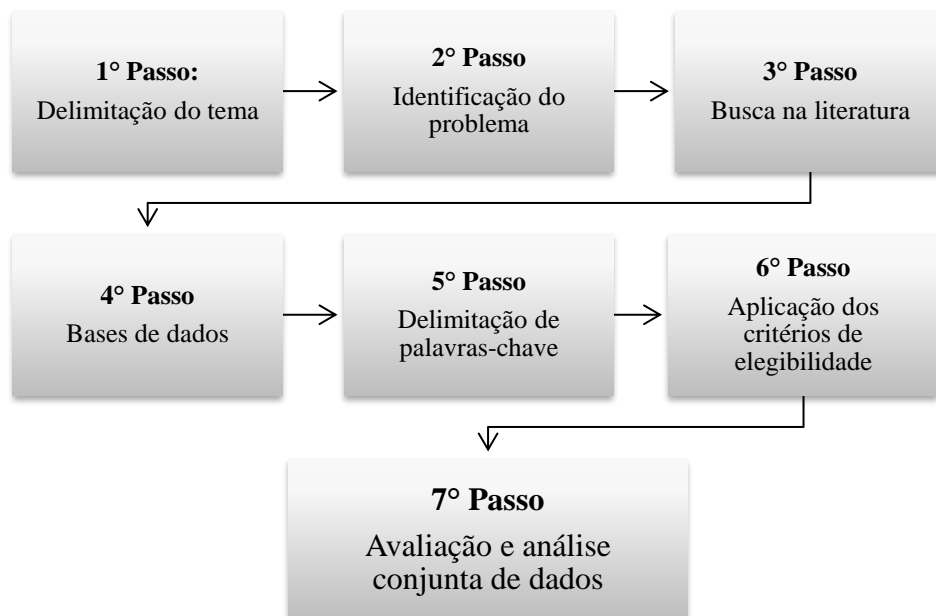
O presente estudo objetiva relatar os mecanismos fisiopatológicos da tuberculose pancreática e correlaciona-los com o desenvolvimento da diabetes pancreatogênica (DM3c).

2 DESENVOLVIMENTO

Foi realizado um estudo de revisão de literatura integrativa com abordagem descritiva baseada na captação de informações bibliográficas.

Os seguintes passos do método de revisão integrativa de literatura foram seguidos conforme o fluxograma a seguir:

Figura 1- Fluxograma referente às etapas metodológicas



FONTE: Autoria própria

A busca de dados ocorreu no período de agosto de 2022 a junho de 2023. Os critérios de inclusão foram os seguintes: trabalhos disponíveis em português, inglês e espanhol, disponíveis na íntegra e que apresentem em sua discussão e/ou conclusão considerações relevantes para o desenvolvimento do tema, indexados nas bases de dados *Lilacs*, *Pubmed*, bem como na revista *Scielo*.

Para a realização da busca, foram utilizados os seguintes descritores: tuberculose pulmonar, tuberculose extrapulmonar, tuberculose abdominal, tuberculose pancreática, pancreatite, pancreatite tuberculosa, diabetes pancreatogênica, intolerância à glicose, bem como resistência à insulina. Utilizou-se, também, dos moderadores booleanos “*and*” e “*or*” para uma maior contemplação de trabalhos.

Após a delimitação do tema e a definição de palavras-chave, foi realizado uma busca geral utilizando os descritores individualmente e, após, seguiu-se com a aplicação dos filtros que correspondem aos critérios de elegibilidade. Segue o esquema:

Quadro 1: Representação esquemática referente ao tabelamento de dados

DESCRITORES E ASSOCIAÇÕES	QUANTIDADE DE ARTIGOS ENCONTRADOS ANTES E APÓS A APLICAÇÃO DE FILTROS QUE CORRESPONDEM AOS CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE		QUANTIDADE DE ARTIGOS UTILIZADOS APÓS ANÁLISE
	ANTES DA UTILIZAÇÃO	APÓS UTILIZAÇÃO	
TB Pulmonar	3.180	2.294	15
TB Extrapulmonar	353	248	11
TB Abdominal	337	120	4
Pancreatite	3.972	710	1
TB Pancreática/Pancreatite tuberculosa	1.173	343	7
Intolerância à glicose/Resistência à insulina	336	107	11
Diabetes pancreatogênica (DM3c)	392	85	3
TB <i>and</i> Diabetes	1.834	85	6
TB Extrapulmonar <i>and</i> Diabetes	19	8	0
Pancreatite <i>and</i> Diabetes	116	25	6

FONTE: autoria própria**Legenda:** TB – Tuberculose.

Em se tratando da seleção de trabalhos, foi lido inicialmente somente os títulos, de forma a averiguar se os mesmos correspondiam às expectativas esperadas e atendiam a proposta. Após, foi feita uma leitura exploratória dos resumos e, na medida em que tópicos

importantes foram sendo encontrados, houve a leitura integral dos mesmos. Ademais, ao longo do desenvolvimento do projeto de pesquisa, foram utilizados 3 livros base para a consulta acerca da fisiopatologia da doença tuberculose, sendo que os mesmos não seguem tabelados, mas seguem listados a seguir: Robbins & Cotran Patologia – Bases Patológicas das Doenças (9 edição), Robbins Patologia Básica (10 edição), Bogliolo – Patologia (10 edição).

2.1 *Mycobacterium tuberculosis* E A CARACTERIZAÇÃO DA TUBERCULOSE

A Tuberculose é uma doença infecciosa causada por algumas bactérias da família Mycobacteriaceae, especialmente por *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), caracterizada como sendo um patógeno intracelular facultativo de macrófagos, responsável por um processo inflamatório acentuado que acomete principalmente os pulmões e resulta em lesões decorrentes da resposta imunológica (TEIXEIRA et al., 2007).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que aproximadamente 10 milhões de pessoas tenham contraído tuberculose em 2020, resultando em cerca de 1,5 milhões de óbitos.

Resumidamente, o processo fisiopatológico da tuberculose se inicia a partir do momento em que há a infecção por *Mtb* através da inalação de aerossóis emitidos por pessoas contaminadas. (VAN CREVEL; OTTENHOFF; VAN DER MEER, 2002). A maioria das partículas infecciosas inaladas fica retida nas vias aéreas superiores e, posteriormente, são eliminadas devido à presença de células epiteliais ciliadas e muco. Devido a isso, apenas uma pequena parcela de bacilos consegue ultrapassar e alcançar os brônquios e/ou alvéolos, onde se alojam e se multiplicam. Após a invasão tecidual, os bacilos são apresentados aos macrófagos residentes pulmonares, que juntamente com os linfócitos T auxiliares (CD4+), desempenham o papel principal na resposta imune às micobactérias produzindo citocinas como interferon-gama (INF- γ), que ativam mais macrófagos e aumentam a capacidade de fagocitose (TEIXEIRA et al., 2007).

Em suma, a agressão por *Mtb* é seguida por uma reação inflamatória inespecífica, visto que a primeira linha de defesa é marcada pela migração de leucócitos para os tecidos, visando a eliminação ou a contenção do microrganismo, caracterizando a resposta imune inata. Quando o mecanismo inicial é insuficiente, a resposta imune adaptativa é evidenciada (SALDIVA et al., 2021).

Com a implantação de *Mtb* nos alvéolos pulmonares e a sucessiva fagocitose por macrófagos, há a inibição da maturação do fagossomo e o bloqueio da formação do

fagolisossomo por meio da inibição dos sinais de Ca^{2+} , permitindo a multiplicação descontrolada dentro da vesícula, protegida da ação dos lisossomos, resultando em bacteremia. Os macrófagos iniciam a liberação de IL-12, estimulando a liberação de citocinas pelos linfócitos T (Th1) e a sucessiva ativação de mais macrófagos, fazendo com que seja possível a eliminação dos bacilos e, após, a transformação dos mesmos em células epitelioides que se unem até a formação de sincícios, resultando em um granuloma (ROSMAN, 2016).

Macrófagos, células epitelioides e linfócitos T causam a morte dos bacilos existentes no granuloma, resultando em necrose caseosa. O surgimento de necrose caseosa depende diretamente do grau de hipersensibilidade do hospedeiro, bem como do número de bacilos presentes no granuloma. A depender da carga inalada, alguns bacilos escapam dos mecanismos de defesa, ganham acesso aos alvéolos e direcionam-se às porções mais aeradas como os ápices pulmonares, podendo iniciar a disseminação linfática e/ou hematogênica para outros órgãos (SALDIVA et al., 2021).

Caso haja a morte dos bacilos e o controle da multiplicação bacteriana, ocorre a reação de cicatrização e o granuloma segue o curso natural de reparação de toda reação inflamatória, que resulta na colagenização do tecido afetado por meio da secreção de fatores de crescimento pelos macrófagos, evidenciando o processo de cicatrização (ROSMAN, 2016).

Os granulomas formam-se preferencialmente em regiões mais aeradas e o conjunto desses recebe o nome de nódulo de Ghon, onde os bacilos podem alcançar o sistema linfático e determinar o mesmo tipo de reação inflamatória, caracterizando a linfadenite granulomatosa. A partir de então, a evolução da doença pode seguir para dois cursos distintos, sendo o primeiro curso referente à cura e o segundo diz respeito à evolução da lesão para a doença Tuberculose (KUMAR, 2018).

Mais de 60% dos indivíduos com Tuberculose Pulmonar (TBP) são assintomáticos. A forma sintomática é muitas vezes inespecífica e se desenvolve ao longo de várias semanas (SAI; WIELAND, 2011). Sintomas como tosse produtiva, hemoptises, toracalgia e sintomas sistêmicos, como febre, suores noturnos, astenia e perda ponderal podem ser evidenciados. Indivíduos com a imunidade comprometida podem ter uma apresentação diferente da doença, uma vez que as manifestações clínicas da tuberculose variam de acordo com o indivíduo, bem como também sofrem influências de fatores relativos à micobactéria, como à interação que se estabelece entre o hospedeiro e o microrganismo (GONZÁLEZ-MARTÍN et al., 2010).

Quando não há cura da infecção, os bacilos permanecem nos tecidos, multiplicam-se e podem seguir com a disseminação local ou podem seguir para outros órgãos pela via hematogênica, resultando na tuberculose extrapulmonar (KUMAR, 2018).

2.2 TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR

A Tuberculose Extrapulmonar (TBEP) é uma complicação de doença sistêmica, podendo atingir vários órgãos e sistemas, sendo responsável por quadros clínicos variados. (CAPONE et al., 2006). É encontrada em maior proporção em mulheres, negros e imunossuprimidos. (MAZZA-STALDER et al., 2012). De acordo com dados fornecidos pela OMS, a TBEP representa cerca de 15% dos casos de tuberculose no mundo, sendo que a incidência e a distribuição dessa representação variam em diferentes regiões e estão relacionadas, sobretudo, com a imunidade do hospedeiro.

As manifestações extrapulmonares variam de acordo com o local de acometimento e podem ser evidenciadas sob a forma de linfadenite tuberculosa, tuberculose pleural, empiema tuberculoso, tuberculose das vias superiores, tuberculose geniturinária, tuberculose gastrointestinal, tuberculose esquelética, meningite tuberculosa, tuberculoma, pericardite tuberculosa, tuberculose miliar e entre outros, a depender do órgão afetado (SANTOS, 2022).

A TBEP geralmente apresenta um vasto grupo de manifestações clínicas, quase sempre inespecíficas, resultando em atraso no diagnóstico ou em um diagnóstico impreciso. Os sintomas correspondentes variam de acordo com o paciente. Comumente são representados por febre, tosse e repercussão geral, seguidos de sintomas múltiplos que dependem do local acometido (HOLCBERG, 2016; RAMÍREZ-LAPAUSA; MENÉNDEZ-SALDAÑA; NOGUERADO-ASENSIO, 2015).

Pacientes imunocomprometidos são uma grande preocupação, pois são particularmente propensos a apresentar formas atípicas de TB, como a TBEP, que representa mais de 50% dos casos, enquanto as formas disseminadas ocorrem em cerca de 25% dos casos (TISSOT et al., 2012).

Imunossupressão por Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), uso de antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF), uso de corticosteroides, presença de malignidade, Diabetes *mellitus* e/ou Doença Renal Crônica (DRC) têm sido descritos como fatores de risco (PEIRSE; HOUSTON, 2017).

Atualmente, tem-se que a vacina Bacilo Calmette-Guérin (BCG) é a única empregada na profilaxia da tuberculose, sendo que a mesma apresenta eficácia moderada na prevenção das manifestações graves, incluindo as manifestações extrapulmonares. Conseqüentemente, a não vacinação pode compor um dos fatores associados às manifestações das formas graves e extrapulmonares da doença (SCRIBA; NETEA; GINSBERG, 2020).

Desde 1993, a OMS estabelece a TBEP como condição definidora da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) nos pacientes com HIV-1, e os níveis de LTCD4+ abaixo de 200 células/mm³ são considerados críticos para o desenvolvimento da doença micobacteriana (DAVOUDI, 2008; FURINI, 2016). Em pacientes portadores de HIV, observa-se a prevalência do acometimento extrapulmonar em cerca de 60% dos casos, sendo que os órgãos como o órgão geniturinário, meninges, pleura, linfonodos, abdome, articulações, ossos e pele são mais comumente afetados (MALUTTA et al., 2016; NGUYEN et al., 2019).

Em se tratando da fisiopatologia e o desenvolvimento da TBEP, tem sido descrita disseminação linfática e/ou hematogênica, podendo resultar em distribuição para qualquer região do corpo, bem como também pode estar associada à ingestão de escarro de um foco ativo no pulmão e até mesmo ao contato direto com um órgão adjacente (PEIRSE; HOUSTON, 2017).

2.3 TUBERCULOSE ABDOMINAL

Em comparação com a TBP, a Tuberculose Abdominal (TBABD) é uma patologia pouco frequente. Difere da TBP, pois afeta mais comumente adultos jovens e ocorre devido à ingestão e não à inalação do patógeno. As possíveis vias de infecção abdominal por TB incluem disseminação hematogênica, partindo do foco da TBP primária, ingestão de produtos lácteos infectados, ingestão de escarro infectado de TBP. Após a ingestão, alguns bacilos ganham acesso ao trato gastrointestinal, onde granulomas com necrose podem ser formados devido à ação dos fatores de virulência e ação do sistema imunológico. Caso haja a disseminação pelos vasos linfáticos, qualquer órgão do Trato Gastrointestinal (TGI) – incluindo o tecido hepatobiliar e pancreático – pode ser afetado (SINAN et al., 2002).

A TBABD é uma das apresentações mais comuns da TBEP, correspondendo à aproximadamente 10% dos casos (ABU-ZIDAN; SHEEK-HUSSEIN, 2019). Pode acometer praticamente qualquer órgão intracavitário, apresentando sintomas bastante inespecíficos. A apresentação abdominal pode envolver diferentes estruturas como trato gastrintestinal, trato geniturinário, órgãos sólidos (fígado, baço, pâncreas), vesícula biliar, aorta e seus ramos, peritônio e linfonodos, frequentemente com envolvimento concomitante desses órgãos (D'IPPOLITO; PEIXOTO FILHO; PEIXOT, 2007).

Apresenta-se de forma inespecífica e com características clínicas variadas, muitas vezes mimetizando outras patologias. (ABU-ZIDAN; SHEEK-HUSSEIN, 2019). Quando

evidenciada, pode envolver estruturas abdominais variadas como o peritônio, linfonodos, órgãos sólidos e todas as partes do trato gastrointestinal (WENTING et al., 2022).

Os sintomas da TBABD geralmente evidenciam elevada inespecificidade. Alguns pacientes apresentam sintomas leves ou são assintomáticos, enquanto alguns apresentam dor abdominal intensa. A sintomatologia mais comum é representada por ascite e distensão abdominal, que estavam relacionados com a apresentação da TB peritoneal. A TBABD mimetiza várias patologias como linfomas, câncer de cólon, câncer gástrico, apendicite, colecistite, febre tifoide e tumores pancreáticos (BALUKU et al., 2020).

2.4 TUBERCULOSE PANCREÁTICA

A tuberculose pancreática isolada é uma condição incomum e raramente descrita na literatura, mesmo em áreas do mundo onde a doença é altamente prevalente. (BHURWAL et al., 2018). Estudos epidemiológicos sugerem que a tuberculose pancreática representa menos de 1% dos casos de tuberculose extrapulmonar. A Tuberculose Pancreática apresenta-se mais frequentemente na forma de massa pancreática (localizada principalmente na cabeça do pâncreas) e menos frequentemente no corpo, cauda ou pescoço (PANIC et al., 2020). Alterações descritas em exames de imagem incluem o aumento das dimensões do pâncreas, coleções intrapancreáticas hipodensas ou massas complexas, além de linfadenopatia peripancreática (NAGAR et al., 2009).

O acometimento pancreático precede de uma condição imunossupressora, dada à presença das lipases e desoxirribonucleases pancreáticas com efeito antimicrobacteriano. Mais frequentemente, os pacientes com tuberculose pancreática relataram dor e perda ponderal de peso, muitas vezes associado à febre e icterícia. A icterícia pode ocorrer nesses pacientes devido à obstrução biliar por massa pancreática ou linfadenopatia peripancreática (BHURWAL et al., 2018).

A fisiopatologia da tuberculose pancreática isolada pode envolver a disseminação hematogênica para o pâncreas a partir da TBP ou da TBABD, disseminação direta de linfonodos contíguos ou reativação de um bacilo em estado de latência por meio de uma lesão tuberculosa antiga em estado imunossupressor. Geralmente envolve a cabeça e o processo uncinado do pâncreas (LIU; HE; BIE, 2003; XIA et al., 2003).

Em estudos, pouco se é falado sobre a função endócrina e exócrina do pâncreas em função da Tuberculose. Porém, segundo descrito, pacientes com Diabetes *mellitus* (DM) apresentam maior risco de desenvolver TB, sugerindo que o DM prejudica as respostas

imunes necessárias para combater a proliferação de *Mtb* (JEON; MURRAY, 2008). Ademais, também há o relato de que pacientes com TBP apresentam maior risco de DM do que aqueles com TB extrapulmonar. A relação entre DM e TB é uma via de mão dupla, em que o DM também pode ser causado ou agravado, pela destruição do parênquima pancreático (LIENHARDT et al., 2005).

Segundo Panic et al. (2020), mais pesquisas são necessárias para avaliar o efeito da TB pancreática nas funções exócrinas e endócrinas do pâncreas.

2.5 INTOLERÂNCIA À GLICOSE/ RESISTÊNCIA À INSULINA

A insulina é um hormônio essencial secretado pelo pâncreas que regula a homeostase da glicose, lipídios e proteínas. A insulina estimula a captação de glicose e a glicólise no músculo e, no fígado, diminui a produção endógena de glicose e estimula a síntese de glicogênio. No tecido adiposo, a insulina suprime a lipólise e a liberação de ácidos graxos não esterificados e estimula a reesterificação de ácidos graxos e a síntese de triglicerídeos (POSTIC; GIRARD, 2008).

A resistência à insulina (RI) é um distúrbio metabólico complexo caracterizado pelo comprometimento da ação da insulina, que resulta na redução da captação de glicose pelo músculo e aumento da produção hepática de glicose, bem como também aumenta a lipólise no tecido adiposo. A ativação das vias de resposta proteica e vias imunes inatas têm sido associadas à patogênese da resistência à insulina (SAMUEL; SHULMAN, 2012).

A homeostase da glicose é regulada por um ciclo de feedback, envolvendo principalmente a secreção de células beta e a sensibilidade à insulina para manter as concentrações de glicose dentro de uma faixa estreita (KAHN; COOPER; DEL PRATO, 2014). A intolerância à glicose, em seus estágios iniciais com hiperglicemia em jejum, resulta de uma combinação de insuficiência de células beta na presença de resistência à insulina (WEYER et al., 1999; DEFRONZO, 2009). Por consequência, há um desaparecimento progressivo da secreção de células beta na presença de sensibilidade à insulina reduzida. O defeito predominante e essencial ao longo da história natural da intolerância à glicose é a função secretora disfuncional das células beta, que se torna um contribuinte cada vez maior com o aumento da glicemia (TABÁK et al., 2009).

Os dois defeitos fisiopatológicos predominantes que resultam em intolerância à glicose são a disfunção das células beta e a insensibilidade à insulina (DUNSEATH et al., 2020).

A secreção e a ação prejudicada da insulina são os principais contribuintes para a patogênese da DM (DEFRONZO, 2004). O comprometimento da função das células β pancreáticas é um pré-requisito para o desenvolvimento de hiperglicemia e DM e a perda progressiva da função das células β está associada ao agravamento da hiperglicemia. A RI é atualmente definida como a sensibilidade diminuída às ações metabólicas da insulina, tais como eliminação de glicose mediada por insulina do músculo e tecido adiposo e inibição da gliconeogênese no fígado (PARK; GAUTIER, 2021).

A possibilidade de associação entre DM e TB representa um importante e crescente desafio para o controle global da TB (DOOLEY; CHAISSON, 2009). Pacientes com essas duas condições podem apresentar altas taxas de falha no tratamento da TB e risco aumentado de óbito (DOOLEY et al., 2009; OROFINO et al., 2012).

A associação entre Tuberculose e Diabetes pode influenciar negativamente o controle da tuberculose, de forma a contribuir para a manutenção da carga da doença (PEREIRA et al., 2016).

Em casos de TB com DM, há uma maior probabilidade de falha no tratamento da TB e pode haver o desenvolvimento da resistência aos medicamentos utilizados no tratamento. A TB pode induzir intolerância à glicose e dificultar o controle glicêmico em indivíduos com DM (DOOLEY et al., 2009; MAGEE et al., 2013).

2.6 RELAÇÃO ENTRE A TUBERCULOSE PANCREÁTICA E O DESENVOLVIMENTO DO DIABETES PANCREATOGÊNICO

A Tuberculose Extrapulmonar com acometimento pancreático é manifestada com sintomatologia vasta e inespecífica. Por vezes, pode resultar em pancreatite aguda ou crônica (KODURI et al., 1992). De acordo com Singh et al. (2018), alguns pacientes evoluíram com resistência à insulina após episódios de Pancreatite Aguda. Acredita-se que o desenvolvimento da hiperglicemia em casos de Pancreatite Aguda esteja relacionada ao estresse induzido pela resposta inflamatória, caracterizando-a como uma hiperglicemia de estresse. Fisiologicamente, a mesma decorre de uma interação de alguns hormônios como o hormônio do crescimento e cortisol (DUNGAN; BRAITHWAITE; PREISER, 2009). Paralelamente à interação hormonal evidenciada nos casos agudos de pancreatite, também pode ocorrer o aumento excessivo da produção de glucagon, que resulta na produção

excessiva de glicose pelo fígado, bem como gliconeogênese, caracterizando a resistência à insulina (ZAUNER et al., 2007).

Ademais, em um estudo de caso analisado por GUIBAR DEZA; CABANILAS LOPEZ; GOICOCHEA RIOS, (2021), um episódio de pancreatite aguda pode evoluir para pancreatite aguda recorrente e, após, para pancreatite crônica.

Pancreatite aguda ou crônica recorrente pode resultar no Diabetes *mellitus* 3c (DM3c)/diabetes pancreatogênica, uma vez que há o desenvolvimento da insuficiência exócrina e, após, insuficiência endócrina. (RICKELS et al., 2013).

A Pancreatite Crônica é marcada, sobretudo, por alterações dinâmicas do parênquima pancreático, que resulta em fibrose tecidual local e hipofunção das ilhotas pancreáticas. Metabolicamente, a fibrose das ilhotas pancreáticas resulta em DM, sendo este melhor classificado como diabetes *mellitus* do tipo 3c (DM3c) ou diabetes pancreatogênica. De acordo com a American Diabetes Association e a Organização Mundial da Saúde, a Diabetes pancreatogênica é classificada como sendo uma forma de Diabetes *mellitus* secundária à patologias que resultem em lesões pancreáticas.

Em se tratando da fisiopatologia da DM3c, têm-se que a inflamação pancreática ocasiona um dano fibrótico irreversível, levando a perda das células das ilhotas de Langerhans, resultando em resistência periférica à insulina. A resistência à insulina pode acelerar a apresentação da diabetes no contexto da doença pancreática e está associada à piores desfechos clínicos (DOMSCHKE et al., 1985).

Pode ocorrer em cerca de metade dos pacientes com pancreatite crônica grave (LUNDBERG et al., 2016). A pancreatite crônica calcificada em pacientes com tuberculose pode explicar o desenvolvimento da intolerância à glicose e, conseqüentemente, a patologia diabetes (SULLIVAN; AMOR, 2012). Vale ressaltar que individualmente resistência à insulina não é suficiente para levar ao desenvolvimento da diabetes. Para que a patologia se desenvolva, é necessário que haja uma disfunção constante e progressiva das células secretoras e ilhotas pancreáticas (MEECE, 2007).

Acredita-se que a indução de alterações persistentes nas ilhotas pancreáticas das pessoas com doenças pancreáticas crônicas esteja relacionada aos danos pró-inflamatórios. Quando a inflamação é grave e resulta em necrose tecidual extensa, principalmente em casos de inflamação crônica que resultam em fibrose, a função pancreática não é reestabelecida (YI et al., 2021).

Na DM3c, a inflamação constante resulta inicialmente em fibrose das células B-pancreáticas e células polipeptídicas pancreáticas. Ao final, também acomete as células A-

pancreáticas, o que resulta na diminuição conjunta da produção de insulina e glucagon. Consequentemente, há uma alternância entre períodos de hipoglicemia e hiperglicemia devido à alteração na homeostasia que envolve esses dois hormônios (ANDERSEN et al., 2017).

A diabetes pancreatogênica (DM3c) é diagnosticada, na maioria das vezes, como diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), apesar de que se segue com manifestações clínicas não tão características de DM2 e apresenta um curso clínico totalmente distinto. Tais pacientes evoluem, geralmente, com controle glicêmico ruim e apresentam maior necessidade de insulino-terapia, principalmente em doses mais elevadas do que o comum (WOODMANSEY et al., 2017).

3 CONCLUSÃO

Diante dos estudos representados, entende-se que a tuberculose abdominal com acometimento pancreático é rara na população em geral, mas é mais prevalente em indivíduos imunocomprometidos, principalmente nos que são portadores de HIV.

O acometimento pancreático provocado por *Mycobacterium tuberculosis* resulta em um processo inflamatório acentuado e se caracteriza como sendo o principal fator predisponente para o desenvolvimento dos quadros de pancreatite, sejam eles agudos ou crônicos. Estes, por sua vez, manifestam-se como quadros agudos, caracterizando a pancreatite aguda. Após, com o passar do tempo e a manutenção da carga bacteriana, pode-se caracterizar um quadro de pancreatite recorrente, que se não tratado, dá origem ao quadro de pancreatite crônica.

Devido ao dano pancreático contínuo e ao processo fisiopatológico da tuberculose - que se caracteriza pela formação de granulomas e o subsequente desenvolvimento de necrose caseosa-, a secreção dos hormônios insulina e glucagon tornam-se insuficiente para a regulação homeostática da glicose, fazendo com que um quadro de diabetes pancreatogênica secundário à doença de base seja desenvolvido.

O ponto chave para o entendimento da diabetes pancreatogênica em decorrência da pancreatite tuberculosa é saber que, por vezes, pode ocorrer uma alternância entre hiperglicemia de estresse e períodos de hipoglicemia, visto que as concentrações de insulina e glucagon poderão estar diminuídas devido à necrose local. É importante salientar que tal característica atribui dificuldade de controle glicêmico e uma maior necessidade de administração de altas doses de insulina. Relaciona-se aos piores desfechos da doença,

principalmente porque o tratamento incoerente com a patologia é baseado frente ao diagnóstico mimetizado de Diabetes *mellitus* tipo 2.

Diante do proposto, fica evidente a necessidade da realização de mais trabalhos voltados à área, principalmente devido à escassez de estudos que abordem a correlação proposta, seja por meio de revisões sistemáticas e/ou integrativas, bem como estudos de casos.

REFERÊNCIAS

ABU-ZIDAN, F.M.; SHEEK-HUSSEIN, M. Diagnosis of Abdominal Tuberculosis: Lessons Learned Over 30 Years: Pectoral Assay. **World J. Emerg. Surg.**, v. 33, p. 14-33, 2019.

ANDERSEN, D.K. et al. Diabetes, pancreatogenic diabetes, and pancreatic cancer. **Diabetes**, v. 65, n. 5, p. 1103-1110, 2017.

BALUKU, J. B. et al. Prevalence and Predictors Of CD4+ T-Lymphocytopenia Among HIV-Negative Tuberculosis Patients in Uganda. **Res. Rep. Trop. Med.**, v. 11, p. 45-51, 2020.

BANKS, P.A. et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. **Gut**, p. 102-111, v. 62, 2013.

BHURWALL, A. et al. Isolated Pancreatic Tuberculosis Mimicking Pancreatic Cancer: A Diagnostic Challenge. **Case Reports in Gastrointestinal Medicine**, v. 2018, 2018.

CAGATAY, A.A. et al. Extrapulmonary Tuberculosis in Immunocompetent Adults. **Scand J Infect Dis.**, p. 799- 806, v. 36, 2004.

CAPONE, D. et al. Tuberculose extrapulmonar. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ**, Rio de Janeiro, v.5, n. 2, p. 54-66, 2006.

DAVOUDI, S. et al. CD4+ Cell Counts in Patients with Different Clinical Manifestations of Tuberculosis. **Braz. J. Infect. Dis.**, v.12, n. 6, p. 483-486, 2008.

DEFRONZO, R. A. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. **Med Clin. North Am.**, v. 88, n. 4, p. 787-835, 2004.

DEFRONZO, R. A. Banting Lecture. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. **Diabetes**, v. 58, n. 4, p. 773-795, 2009.

DOOLEY, K. E.; CHAISSON, R. E. Tuberculosis and Diabetes Mellitus: Convergence of Two Epidemics. **Lancet Infect. Dis.**, v. 9, n. 12, p. 737-746, 2009.

DOOLEY, K. E. et al. Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis. **Am J. Trop. Med. Hyg.**, v. 80, n. 4, p. 634–639, 2009.

DOMSCHKE, S. et al. Beta-cell reserve capacity in chronic pancreatitis. **Hepatology**, p. 27-30, v. 32, 1985.

DUGGAN, S.N.; CONLON, K.C. Pancreatogenic type 3c diabetes: underestimated, underappreciated and poorly managed. **Pract Gastroenterol.**, v. 163, p. 14-23, 2017.

DUNGAN, K.M.; BRAITHWAITE, S.S; PREISER, J.C. Stress hyperglycaemia. **Lancet**, v. 373, p. 1798-1807, 2009.

DUNSEATH, G. J. et al. The pathophysiology of glucose intolerance in newly diagnosed, untreated T2DM. **Acta Diabetol.**, v. 59, n.2, p. 207-215, 2020.

FURIN, J.; COX, H.; PAI, M. Tuberculosis. **Lancet**, p. 1642-1656, v. 393, 2019.

FURINI, A. A. C. et al. HIV/AIDS: Relação dos níveis de linfócitos tcd4+ e carga viral com o tempo de diagnóstico. **Arquivos de Ciências da Saúde**; v. 23, n. 4, p. 95-98, 2016.

GONZÁLEZ-MARTÍN, J. et al. Consensus document on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis. **Arch. Bronconeumol**, v. 46, n. 5, p. 255–74, 2010.

GUIBAR DEZA, C. M.; CABANILLAS LOPEZ, J. G.; GOICOCHEA RIOS, E. S. Diabetes mellitus tipo 3c secundaria a pancreatitis crónica: reporte de un caso. **Horiz. Med.**, v. 21, n. 1, 2021.

HOLCBERG, M. et al. Prevalencia Y Características Clínico-Epidemiológicas de Los Niños con Tuberculosis Diagnosticados a Partir de Un Caso Índice. Uruguay 2012-2014. **Arch. Pediatr. Urug.**, v. 87, n. 1, p. 3-10, 2016.

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. 1091- 1101, 2008.

KAHN, S.E. et al. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. **Lancet**, v. 383, n. 9922, p. 1068-1083, 2014.

KODURI, V.G. et al. Pancreatic TB: diagnosis by needle aspiration. **Am J Gastroenterol.**, v. 87, n. 9, p. 1206-1208, 1992.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Pulmão. Robbins Patologia Básica**. 10 ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2018.

LIENHARDT, C. et al. Investigation of the Risk Factors for Tuberculosis: A Case-Control Study in Three Countries in West Africa. **Int. J. Epidemiol.**, v. 34, n. 4, p. 914-923, 2005.

LIU, Q.; HE, Z.; BIE, P. Solitary Pancreatic Tuberculous Abscess Mimicking Pancreatic Cystadenocarcinoma: A Case Report. **BMC Gastroenterology**, v. 3, n. 1, 2003.

LUNDBERG, R. et al. Early alterations in glycemic control and pancreatic endocrine function in non-diabetic patients with chronic pancreatitis. **Pancreas**, v. 45, n. 4, p. 565-571, 2016.

MAGEE, M. J. et al. Clinical Characteristics, Drug Resistance, and Treatment Outcomes Among Tuberculosis Patients with Diabetes In Peru. **Int. J. Infect. Dis.**, v. 17, n. 6, p. 404– 412, 2013.

MALUTTA, E. F. et al. Tuberculose (TB) Miliar após o Uso De Adalimumabe na Doença de Crohn (DC): Um Relato de Caso. **Arquivos Catarinenses de Medicina**. v. 45, n. 4, p. 84–90, 2016.

MARAIS, B.J. et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. **Int J Tuberc Lung Dis.**, p. 392-402, v.8, n. 4, 2004.

MARAIS, B.J. et al. Well defined symptoms are of value in the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. **Arch Dis Child.**, p. 1162-1165, v. 90, n. 11, 2005.

MAZZA-STALDER, J.; NICOD, L.; JANSSENS, J-P. Extrapulmonary Tuberculosis. **Revue Des Maladies Respiratoires**, v. 29, n. 4, p. 566-578, 2012.

MEECE, J. Pancreatic islet dysfunction in type 2 diabetes: a rational target for incretin-based therapies. **Current Medical Research and Opinion**, v. 23, n.4, p. 933-944, 2007.

NAGAR, A. M. et al. Pancreatic Tuberculosis: A Clinical and Imaging Review of 32 Cases. **J. Comput. Assist. Tomogr.**, v. 33, n. 1, p. 136-141, 2009.

NGUYEN, T. N. A. et al. Molecular Diagnosis of Drug- Resistent Tuberculosis; A literature Review. **Front Microbiol.** v. 10, p. 794, 2019.

OROFINO, R. L. et al. Preditores dos Desfechos do Tratamento da Tuberculose. **J. Bras. Pneumol.** v. 38, n. 1, p. 88–97.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL D SAÚDE (OMS). **Global Tuberculosis Report**, 2021.

PANIC, N. et al. Pancreatic tuberculosis: A systematic review of symptoms, diagnosis and treatment. **United European Gastroenterol J.**, v. 8, n. 4, p. 396-4002, 2020.

PARK, S. Y.; GAUTIER, J.F.; CHON, S. Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance in Human. **Diabetes Metab. J.** v. 45, n. 5, p. 641-654, 2021.

PEIRSE, M.; HOUSTON, A. Extrapulmonary Tuberculosis. **Medicine**, v. 45, n. 12, p. 747- 752, 2017.

PEIXOTO-FILHO, A. A. A.; PEIXOTO, M.; D'IPPOLITO, G. Tuberculose Peritoneal: Como Diagnosticar? **Ver. Imagem**, v. 29, n. 2, p. 47-52, 2007.

PEREIRA, S.M. et al. Association between diabetes and tuberculosis: case-control study. **Rev Saude Publica**, v.50, n.82, 2016.

POSTIC, C; GIRARD, J. Contribution of Fatty Acid Synthesis to Hepatic Steatosis and Insulin Resistance: Lessons From Genetically Engineered Mice. **J. Clin. Invest.**, v.118, n. 3, p. 829-838, 2008.

RAMÍREZ-LAPAUSA, M.; MENÉNDEZ-SALDAÑA, A.; NOGUERADO-ASENSIO, A. Tuberculosis Extrapulmonar, Una Revisión. **Ver. Esp. Sanid. Penit.**, v. 17, n. 1, p. 3-11, 2015.

RICKELS, M.R. et al. PancreasFest Recommendation Conference Participants. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. **Pancreatology**, p. 336-342, v. 13, 2013.

ROSMAN, F. C. **Doenças infecciosas**. KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins & Cotran Patologia - Bases Patológicas das Doenças**. 9 ed. Elsevier: Rio de Janeiro, 2016.

SAI, I.G.; WIELAND, M.L. Current Concepts in the Management of Tuberculosis. **Mayo Clin. Proc.**, v. 86, n. 4, p. 348–61, 2011.

SALDIVA, P. H. N. et al. **Pulmões**. BIGLIOLO-FILHO, G. **Bogliolo – Patologia**. 10 ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2021.

SAMUEL, V.T.; SHULMAN, G.I. Mechanisms for Insulin Resistance: Common Threads And Missing Links. **Cell.**, v. 148, n. 5, p. 852-871, 2012.

SANTOS, C. R. B. **Tuberculose Miliar em Paciente Imunocompetente: Relato de Caso e Revisão De Literatura.** 2021. 47 f. Tese (Residência Médica em Pneumologia) – Hospital Do Servidor Público Municipal, São Paulo, 2022.

SANT'ANNA, C.C. Diagnóstico da tuberculose na infância e na adolescência. **Pulmão RJ**, p. 60-64, v. 21, n.1, 2012.

SCRIBA, T. J.; NETEA, M. G.; GINSBERG, A. M. Key recent advances in TB vaccine development and understanding of protective immune responses against *Mycobacterium tuberculosis*. *Seminars in immunology*, v. 50, 2020.

SINAN, T. et al. CT Features In Abdominal Tuberculosis: 20 Years Experience. **BMC Med. Imaging**, v. 2, n. 3, p. 3-10, 2002.

SINGH, R.G. et al. Abdominal obesity and insulin resistance after an episode of acute pancreatitis. **Dig Liver Dis.**, v. 50, n. 10, p. 1081–1087, 2018.

SULLIVAN, T.; AMOR, Y.B. The co-management of tuberculosis and diabetes: challenges and opportunities in the developing world. **PLoS Med.**, v.9, n. 7, 2012.

TABÁK, A.G. et al. Trajectories of Glycaemia, Insulin Sensitivity, and Insulin Secretion Before Diagnosis of Type 2 Diabetes: An Analysis from the Whitehall II Study. **Lancet**, v. 373, n. 9682, p. 2215-2221, 2009.

TEIXEIRA, H. C.; ABRAMO, C.; MUNK, M. E. Diagnóstico Imunológico da Tuberculose: Problemas e Estratégias para o Sucesso. **J. Bras. Pneumol.**, Brasília, v. 33, n. 3, p. 323-334, 2007.

TISSOT, C. et al. Lifethreatening Disseminated Tuberculosis as a Complication of Treatment by Infliximab for Crohn's Disease: Report of Two Cases, Including Cerebral Tuberculomas And Miliary Tuberculosis. **J Crohns Colitis**, v. 6, p. 946–949, 2012.

VAN CREVEL, R.; OTTENHOFF, T. H. M., VAN DER MEER, J.W.M. Innate Immunity To *Mycobacterium tuberculosis*. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 15, n. 2, p. 294–309, 2002.

WENTING, J. et al. Clinical Features and Diagnostic Approaches for Abdominal Tuberculosis: Five-Year Experience from a Non-Tuberculosis-Designated Hospital In China. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, v. 14, n. 8, p. 461-467, 2022.

WEYER, C. et al. The Natural History of Insulin Secretory Dysfunction and Insulin Resistance in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. **J. Clin. Invest.**, v. 104, n. 6, p. 787-794, 1999.

WOODMANSEY, C. et al. Incidence, demographics, and clinical characteristics of diabetes of the exocrine pancreas (type3c): a retrospective cohort study. **Diabetes Care**, v. 40, n. 11, p. 1486-1493, 2017.

XIA, F. et al. Tuberculosis of pancreas and peripancreatic lymph nodes in immunocompetent patients: experience from China. **World Journal of Gastroenterology**, v. 9, n. 6, p. 1361-1364, 2003.

YI, Y. et al. Acute pancreatitis-induced islet dysfunction in ferrets. **Pancreatology.**, v. 21, n. 5, p. 839-847, 2021.

ZAUNER, A. et al. Severity of insulin resistance in critically ill medical patients. **Metabolism.**, v. 56, p. 1-5, 2007.

