



Universidade Federal do Maranhão
Centro de Ciências Biológicas e de Saúde
Curso de Medicina

Neiva Denise Paulo D'Anastácio Banze

**ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E PREVALÊNCIA DE TUBERCULOSE
LATENTE EM PACIENTES PORTADORES DE ARTRITE REUMATÓIDE
COM INDICAÇÃO DE USO DE IMUNOBiolÓgICO**

SÃO LUIS
2017

NEIVA DENISE PAULO D'ANASTÁCIO BANZE

**ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E PREVALÊNCIA DE TUBERCULOSE
LATENTE EM PACIENTES PORTADORES DE ARTRITE REUMATÓIDE
COM INDICAÇÃO DE USO DE IMUNOBIOLOGICO**

Monografia de conclusão de curso
apresentada como requisito parcial para
obtenção de título de Bacharel em
Medicina pela Universidade Federal do
Maranhão

Orientador: Dr. Alcimar Nunes Pinheiro

**SÃO LUIS
2017**

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Banze, Neiva Denise Paulo D'Anastácio.

Abordagem diagnóstica e prevalência de Tuberculose Latente em pacientes portadores de Artrite Reumatóide com indicação de uso de imunobiológico / Neiva Denise Paulo D'Anastácio Banze. - 2017.

34 f.

Orientador(a): Alcimar Nunes Pinheiro.

Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão, São Luis, 2017.

1. Artrite Reumatóide. 2. Medicamento imunobiológico.
3. Tuberculose Latente. I. Pinheiro, Alcimar Nunes. II. Título.

NEIVA DENISE PAULO D'ANASTÁCIO BANZE

**ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E PREVALÊNCIA DE TUBERCULOSE LATENTE EM
PACIENTES PORTADORES DE ARTRITE REUMATÓIDE COM INDICAÇÃO DE USO
DE IMUNOBIOLOGICO**

Monografia de conclusão de curso
apresentada como requisito parcial para
obtenção de título de Bacharel em
Medicina pela Universidade Federal do
Maranhão

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Alcimar Nunes Pinheiro (Orientador)
Doutor em Pneumologia
Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Maria do Rosário Da Silva Ramos Costa
Doutora em Pneumologia
Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Maria do Carmo Lacerda Barbosa
Doutora em Biotecnologia
Especialista em Reumatologia
Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Rosângela Cipriano de Souza
Doutora em Medicina Tropical
Especialista em Infectologia
Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

DEDICATÓRIA

*Ao meu avô, Júlio Banze Julai, dedico este trabalho a ti. Obrigada por sempre teres me inspirado e me ensinado o valor do conhecimento e do caráter. Obrigada por todos os teus ensinamentos e tuas conversas sobre como devemos valorizar-nos como pessoa e, principalmente, como negros. Estarás sempre em minha memória e meu coração.
Amo-te!*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, à Deus todo poderoso, que me tem guiado sempre no melhor caminho e que me ampara em todos os momentos da minha vida.

Aos meus pais, por serem a minha inspiração e meus maiores torcedores. Agradeço por sempre terem confiado em mim e à vocês devo muito na vida.

Aos meus irmãos, por terem um carinho enorme por mim e por me admirarem por aquilo que eu sou.

Às minhas avós, tios e primos, principalmente aos que tem acompanhado a minha trajetória desde pequena.

Ao meu orientador, obrigada pela dedicação que teve e pela paciência em me ensinar.

Aos meus amigos de Maputo, que sempre transmitem um carinho enorme por mim e que sempre estão na torcida do melhor pra mim.

Aos meus amigos do Brasil, que me acolheram de braços abertos, com o calor do Brasil e por me ensinaram muita coisa durante estes 6 anos.

Às minhas irmãs africanas, obrigada por transmitirem o calor do nosso continente quando mais senti saudades.

À todos os pacientes que permitiram que eu aprendesse a Medicina, aplicando a prática neles.

À todos os professores maravilhosos que encontrei nesta trajetória, que tiveram a humildade, paciência e dedicação nos ensinamentos.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	18
2.1. Objetivo Geral	18
2.2. Objetivo Específico	18
3 MÉTODOS E ANÁLISES DE DADOS	19
3.1. Critérios de Inclusão	19
3.2. Critérios de Exclusão	19
4 RESULTADOS	20
5 DISCUSSÃO	23
6 CONCLUSÃO	29
7 REFERÊNCIAS	30
ANEXOS	

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Taxa de incidência de Tuberculose no mundo, 2015
.....página 14

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. Medicamentos distribuídos pela FEME usados pelos pacientes portadores de Artrite Reumatóide e o seu percentual de uso página 21

GRÁFICO 2. Rastreamento da tuberculose latente através da radiografia de tórax página 22

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Tabela relacionada ao número de participantes com Artrite Reumatóide que recebem medicamento imunobilógico na FEME, de acordo com o sexo página 20

TABELA 2. Medicamentos distribuídos pela FEME usados pelos pacientes portadores de Artrite Reumatóide e o seu percentual de uso página 20

TABELA 3. Classificação do PPD dos participantes, de acordo com a literatura Brasileira página 21

TABELA 4. Classificação do PPD dos participantes, de acordo com a literatura Americana página 22

TABELA 5. Comparativo dos resultados entre os 4 estudos envolvendo paciente com diagnóstico de Artrite Reumatóide que fazem uso de imunobiológico página 28

RESUMO

A tuberculose latente é definida como o período compreendido entre a entrada do *M. tuberculosis* no organismo e o desenvolvimento de tuberculose doença. Considera-se que um indivíduo é portador de tuberculose latente (TBL) quando possui teste tuberculínico positivo. O emprego de agentes biológicos inibidores do TNF- α no tratamento de doenças inflamatórias crônicas, como por exemplo a Artrite Reumatóide, não responsivas à terapia convencional tem sido cada vez mais indicado no Brasil, configurando um risco importante de progressão do estado de latência para a forma ativa da tuberculose – cinco a 10 vezes maior quando comparado a outras populações. **Objetivos:** Avaliar a prevalência de tuberculose latente em pacientes candidatos ao uso de imunobiológicos. **Métodos e análise de dados:** Foi realizado um estudo transversal, retrospectivo, tendo como base a busca ativa de dados em fichas de pacientes portadores de Artrite Reumatóide em tratamento com medicamentos imunobiológicos e cadastrados na Farmácia Estadual de Medicamentos Especializados (FEME) em São Luís, Maranhão. A amostra foi de 252 pacientes, baseado no cálculo de amostra para estudo. **Resultados:** 77,8% realizaram o PPD e 22,2% não realizaram o PPD. De acordo com a literatura brasileira, dos que fizeram PPD, 86,2% tiveram PPD não reator; 6,6% tiveram reator fraco e 7,1% tiveram reator forte. Dos que tiveram indicação de profilaxia para tuberculose latente, 16 (59%) pacientes fizeram e 11 (41%) não fizeram. **Conclusão:** A prevalência de Tuberculose Latente nos pacientes estudados foi de 13,6%, sendo que não é uma porcentagem real devido ao fato de 44,4% dos pacientes não terem realizado o rastreio completo para Tuberculose Latente.

Palavras-chave: Tuberculose latente; Medicamento Imunobiológico; Teste tuberculínico; Artrite Reumatóide

ABSTRACT

An individual is considered to have latent tuberculosis (TBL) when he or she has a positive tuberculin test. The use of TNF- α -inhibitory biological agents in the treatment of chronic inflammatory diseases, such as Rheumatoid Arthritis, that are not responsive to conventional therapy has been increasingly indicated in Brazil, posing a significant risk of progression from latency to the active form of tuberculosis - five to 10 times higher when compared to other populations. **Objectives:** Evaluate the prevalence of latent tuberculosis in patients who are candidates for immunobiological use. **Methods and Analysis:** A cross-sectional, retrospective study was carried out based on the active search for data on patients with rheumatoid arthritis treated with immunobiological drugs and enrolled in the State Pharmacy of Specialized Medicines (FEME) in São Luís, Maranhão. The sample was 252 patients, based on the calculation of the sample for study. **Results:** 77.8% performed the PDD and 22.2% did not perform the PDD. According to the Brazilian literature, of those who did PPD, 86.2% had non-reactive PPD; 6.6% had a weak reactor and 7.1% had a strong reactor. Of those who had an indication of prophylaxis for latent tuberculosis, 16 (59%) patients did and 11 (41%) did not. **Conclusion:** The prevalence of Latent Tuberculosis in the studied patients was 13.6%, which is not the real percentage due to the fact that 44.4% of the patients did not have the complete screening for Latent Tuberculosis.

Keywords: Latent Tuberculosis; Immunobiological medications; Tuberculin test; Rheumatoid arthritis

1. INTRODUÇÃO

A Tuberculose é uma das doenças infecto-contagiosas mais antigas da história da humanidade. Causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, está habitualmente relacionada ao acometimento respiratório, embora 33% dos casos representem formas extra-pulmonares. (BRASIL, 2011).

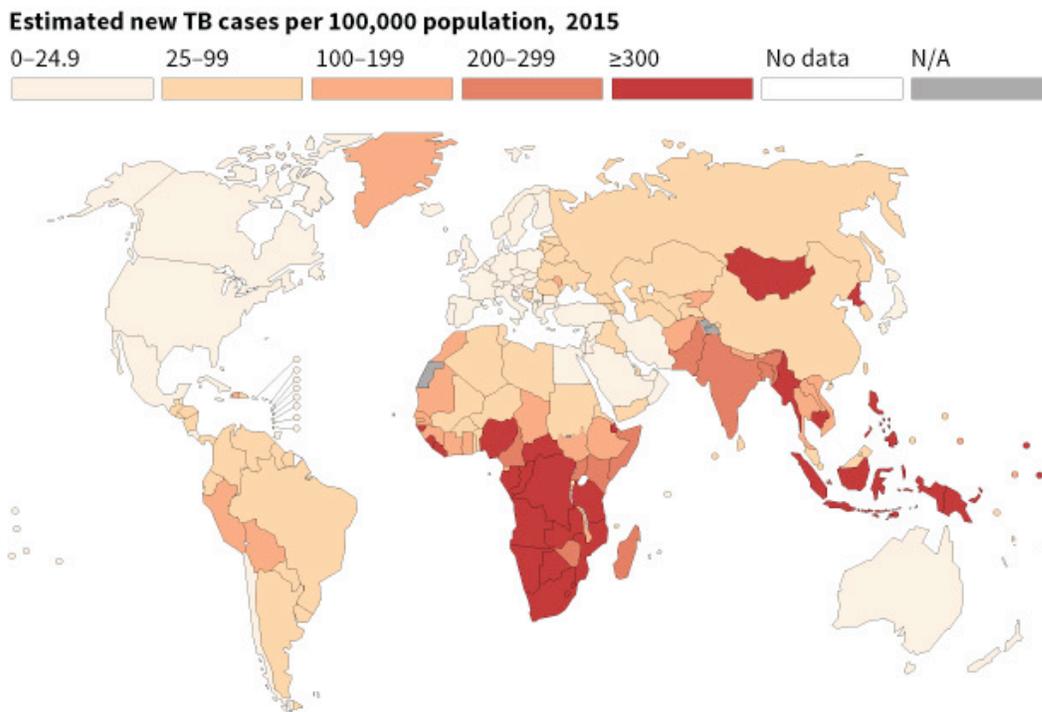
Típica de países pobres e em desenvolvimento, a infecção acomete a cada ano cerca de 9 milhões de indivíduos, segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS). No Brasil, ela persiste como problema de saúde pública – 83310 novos casos foram notificados em 2013, ainda de acordo com a OMS, e o país faz parte do grupo de 22 nações responsáveis por 80% do total de casos de tuberculose no mundo, ocupando a 16ª posição em 2012. (PORTAL DA SAÚDE, 2014).

A probabilidade de contágio depende da intimidade e duração do contato estabelecido com o doente, bem como do ambiente em que esse ocorreu – o local de trabalho, domicílio e as escolas são os mais propícios - e da positividade da baciloscopia ou cultura do escarro. Os pacientes que eliminam uma maior quantidade de bacilos são aqueles que já apresentam lesões exsudativas, caseosas ou cavitárias. Estima-se que, em decorrência da demora na procura de atendimento médico e consequente estabelecimento do diagnóstico, até 20 comunicantes podem ser infectados antes da identificação de um caso índice. A maior parte dos expostos, entretanto, é capaz de gerar uma resposta imune adequada contra o *M. tuberculosis*, apesar de insuficiente para eliminar o bacilo por completo, de modo que apenas 30% se tornam infectados e 5-10% desenvolvem a forma ativa da doença. (CAMPOS HS et al., 2006)

Uma vez que veiculado por gotículas eliminadas durante a tosse ou fala de indivíduos portadores da forma pulmonar da infecção -, atinge as vias aéreas inferiores, o *M. tuberculosis* é então fagocitado por macrófagos alveolares e células dendríticas. A condição de imunocompetência é fator crucial para a capacidade de controlar a multiplicação dos bacilos, por meio da ativação de linfócitos T, com quimiotaxia de células inflamatórias, liberação de citocinas e ativação de macrófagos no sítio da infecção. Tal processo resulta na formação do granuloma tuberculoso, constituído por

poucos bacilos viáveis, células gigantes, material necrótico, macrófagos e linfócitos, e sua manutenção depende do TNF (fator de necrose tumoral), citocina inflamatória capaz de favorecer a apoptose das células infectadas e preservar a infecção no seu estado latente. No alvéolo pulmonar, os macrófagos, após submeterem os bacilos à fagocitose, migram, com granulócitos e monócitos, para o interstício, sob a ação do TNF e de outras citocinas pró-inflamatórias. As células apresentadoras de antígenos, também recrutadas pelo TNF, chegam aos linfonodos e ampliam a resposta das células T específicas. Esses linfócitos efetores produzem interferon-gama (INF- γ) e TNF, com plena ação antimicrobiana e indução de moléculas de adesão, fundamentais à ligação das células T e dos macrófagos ao granuloma. Na ausência do TNF, o granuloma se torna desorganizado e difuso, com o desenvolvimento de lesões caseosas e incapacidade de conter os bacilos - um sinal de falência do mecanismo protetor -, levando à disseminação da infecção. (CAMPOS HS et al, 2006)

FIGURA 1. Taxa de incidência de Tuberculose no mundo, 2015



Source: WHO

The Huffington Post

A tuberculose latente é definida como o período compreendido entre a entrada do *M. tuberculosis* no organismo e o desenvolvimento de tuberculose doença. Sua identificação permite que o tratamento adequado seja instituído para os pacientes que apresentam maior probabilidade de progressão para a forma ativa (história de tuberculose tratada no passado; infecção pelo HIV; imunossupressão; ou contato intradomiciliar com caso de tuberculose), o que constitui uma das estratégias de controle preconizadas pela OMS. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012). O esquema recomendado pelo Ministério da Saúde é a administração de isoniazida na dose de 5-10 mg/kg de peso até 300 mg/dia durante 6 meses. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Considera-se que um indivíduo é portador de tuberculose latente (TBL) quando possui teste tuberculínico positivo associado à exclusão de Tuberculose doença (análise bacteriológica do escarro negativa e manifestações clínicas e radiológicas ausentes). A prova de Mantoux (ou prova tuberculínica) consiste na aplicação de 0,1 mL de tuberculina PPD no terço médio da face anterior do antebraço, por via intradérmica. O resultado do exame, registrado 72 a 96 horas após a aplicação, corresponde à medida em milímetros do maior diâmetro transversal da induração formada, e pode ser interpretado das seguintes maneiras:

- 0-4 mm: não reator. O paciente nunca entrou em contato com o *M. tuberculosis* ou possui hipersensibilidade reduzida;
- 5-9 mm: reator fraco. Pode estar presente em indivíduos vacinados com BCG ou infectados com *M. tuberculosis* ou outras micobactérias;
- 10 mm ou mais: reator forte. Significa infecção por *M. tuberculosis*, ativa ou latente, ou vacinação com BCG há menos de 2 anos.

Embora apresente a vantagem de ser pouco oneroso e de fácil execução, o teste possui baixa especificidade - pois a vacinação recente com BCG e a exposição a outras micobactérias produzem uma resposta imune celular semelhante à da infecção por *M. tuberculosis*, ou seja, também tornam o teste positivo - e sensibilidade - situações como gravidez, desnutrição, sarcoidose, neoplasias e imunossupressão podem gerar resultados negativos. Apesar dessas limitações, a prova tuberculínica

continua sendo o padrão-ouro para o diagnóstico de tuberculose. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012).

Os bacilos contidos no granuloma podem persistir por décadas em estado de latência, sem desencadear adoecimento; sua multiplicação e consequente reativação da tuberculose tem como causa principal os estados de imunodepressão – infecção pelo HIV, uso de imunossupressores ou precariedade do estado de saúde do indivíduo (condições como diabetes mellitus, doença renal crônica, silicose, entre outras, foram implicadas como fatores de risco para progressão de tuberculose para doença ativa).

O emprego de agentes biológicos inibidores do TNF- α , tais como os imunobiológicos, no tratamento de doenças inflamatórias crônicas (psoríase, espondilite anquilosante, artrite reumatoide, por exemplo) não responsivas à terapia convencional tem sido cada vez mais indicado em nosso meio, configurando um risco importante de progressão do estado de latência para a forma ativa da tuberculose – cinco a 10 vezes maior quando comparado a outras populações. Em estudo de Wallis et al., utilizando dados do Adverse Event Reporting System do U.S Food and Drug Administration (FDA) no período de 1998 a 2002, a infecção por *M. tuberculosis* foi a doença granulomatosa mais observada em pacientes usuários de agentes biológicos, apresentando 144 casos de reativação por 100.000 indivíduos tratados com infliximabe. Um levantamento do Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria Estadual de São Paulo realizado entre 2005 e 2014 avaliou 5414 notificações de efeitos adversos decorrentes do uso de inibidores do TNF-alfa, dos quais 734 corresponderam a distúrbios respiratórios (tosse, derrame pleural e pneumonia) e 198 a diagnósticos de tuberculose. (CANTINI, F. et al, 2014)

Diante das evidências quanto a esse risco, os pacientes candidatos à terapia com drogas imunobiológicas devem ser submetidos a uma triagem para Tuberculose e Tuberculose latente antes do início do tratamento, envolvendo realização de prova tuberculínica e radiografia de tórax. (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2011) Um PPD \geq 5 mm representa probabilidade aumentada de evolução para adoecimento, o que impõe a quimioprofilaxia com isoniazida durante 6 meses, iniciada até um mês antes da primeira administração do agente biológico. Um estudo espanhol com

pacientes em tratamento com bloqueadores do TNF-alfa revelou que o risco de Tuberculose doença foi 7 vezes maior naqueles com PPD \geq 5mm e/ou radiografia de tórax sugestiva de Tuberculose prévia que não receberam a quimioprofilaxia do que naqueles que receberam. (SOUTO, A. et al., 2014).

A infecção tuberculosa ativa é um efeito adverso grave durante o tratamento com agentes bloqueadores do TNF-alfa, principalmente no Brasil, que constitui uma área endêmica para a doença. Convém ressaltar que a forma de aparecimento da tuberculose nesses casos tende a ser extrapulmonar, grave e disseminada, o que confere maior morbidade e maior dificuldade diagnóstica. Portanto, faz-se necessária a implementação de estratégias para identificação de Tuberculose latente nesse grupo antes do início da terapia imunossupressora, visando o estabelecimento oportuno da quimioprofilaxia com isoniazida e a consequente diminuição do impacto da tuberculose nesses pacientes. (HARRIS J et al, 2008).

Assim, o presente estudo objetiva avaliar a abordagem de candidatos ao tratamento com medicações imunobiológicas no que diz respeito à tuberculose latente e conhecer a prevalência de tal condição nesse grupo, em São Luís, Maranhão.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

- Avaliar a prevalência de tuberculose latente em pacientes candidatos ao uso de imunobiológicos.

2.2. Objetivos específicos

- Determinar a prevalência de tuberculose latente entre os pacientes estudados;
- Quantificar os pacientes submetidos à prova tuberculínica e a radiografia de tórax durante a triagem pré-tratamento;
- Verificar entre aqueles diagnosticados com TBL quantos realizaram quimioprofilaxia com isoniazida e por quanto tempo;

3. MÉTODOS E ANÁLISE DE DADOS

Foi realizado um estudo transversal, retrospectivo, tendo como base a busca ativa de dados em fichas de pacientes portadores de Artrite Reumatóide em tratamento com medicamentos imunobiológicos e cadastrados na Farmácia Estadual de Medicamentos Especializados (FEME) em São Luís, Maranhão. A amostra foi de 252 pacientes, baseado no cálculo de amostra para estudo.

As informações analisadas – descritas em ficha protocolo (em anexo) - serão idade, sexo, medicamento utilizado, medida do PPD e realização ou não de radiografia de tórax.

O projeto foi submetido para avaliação e aprovado na Plataforma Brasil pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal Do Maranhão. O projeto foi também submetido à Secretaria de Saúde do Estado do Maranhão.

A coleta iniciou no dia 14 de Dezembro 2016 e terminou no dia 9 de Fevereiro de 2017. As informações obtidas foram armazenadas em um banco de dados e submetidos à análise estatística utilizando o Software Microsoft Excel 2013.

3.1. Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo todos os pacientes portadores de Artrite Reumatóide cadastrados na FEME para recebimento do imunobiológico.

3.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos aqueles pacientes cuja ficha de cadastro não constasse os dados investigados.

4. RESULTADOS

Com relação ao sexo, 189 pacientes são do sexo feminino e 63 pacientes são do sexo masculino. A idade média foi de 53 anos, onde a mínima é 19 anos e a máxima é de 89 anos.

TABELA 1. Tabela relacionada ao número de participantes com Artrite Reumatóide que recebem medicamento imunobiológico na FEME, de acordo com o sexo

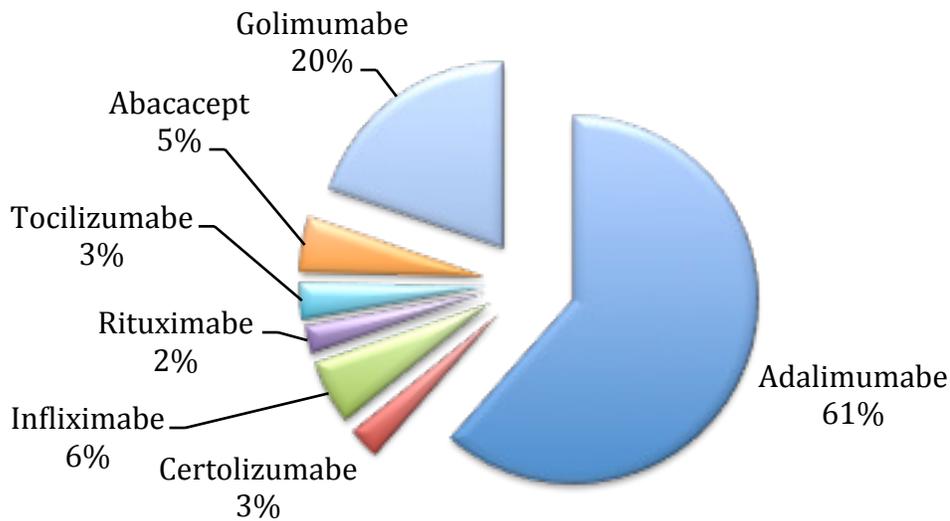
SEXO	N
Feminino	189
Masculino	63

Das medicações mais usadas na FEME pelos pacientes, 61,5% usa Adalimumabe; 19,9% usa Golimumabe; 5,5% usa Infliximabe; 4,8% usa Abacacept; 3,1% usa Tocilizumabe; 2,8% usa Certolizumabe e 2,4% usa Rituximabe. A média do tempo de uso dos medicamentos é de 3 anos.

TABELA 2. Medicamentos distribuídos pela FEME usados pelos pacientes portadores de Artrite Reumatóide e o seu percentual de uso

Imunobiológicos	Percentual de uso
Adalimumabe	61,5%
Golimumabe	19,9%
Infliximabe	5,5%
Abacacept	4,8%
Tocilizumabe	3,1%
Certolizumabe	2,8%
Rituximabe	2,4%

GRÁFICO 1. Medicamentos distribuídos pela FEME usados pelos pacientes portadores de Artrite Reumatóide e o seu percentual de uso



Com relação ao PDD, 77,8% realizaram o PDD e 22,2% não realizaram o PDD. De acordo com a literatura brasileira, dos que fizeram PPD, 86,2% tiveram PPD não reator; 6,6% tiveram reator fraco e 7,1% tiveram reator forte. De acordo com a literatura americana, 86,2% tiveram PDD não reator e 13,8% tiveram PDD reator.

TABELA 3. Classificação do PPD dos participantes, de acordo com a literatura brasileira

PPD	Percentual
Não reator	86,2%
Reator fraco	6,6%
Reator forte	7,2%

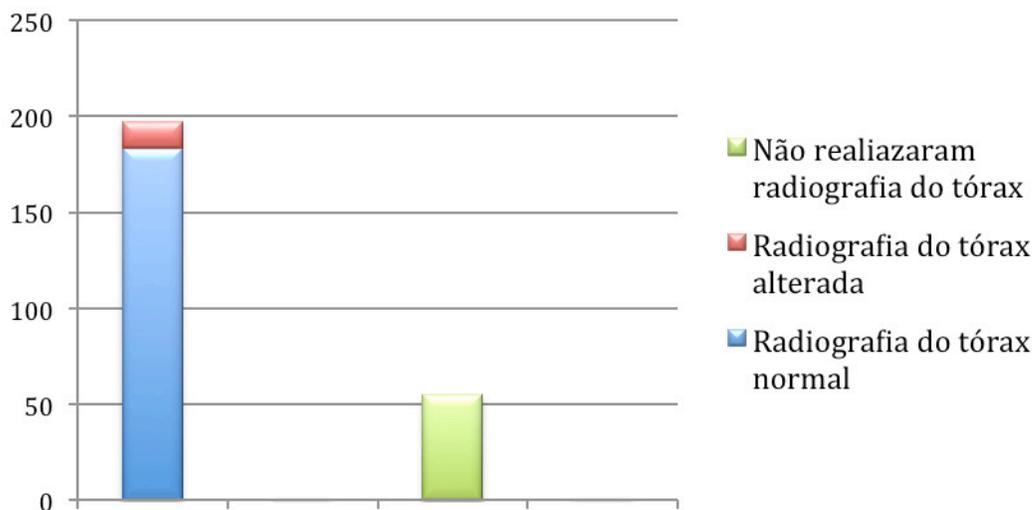
TABELA 4. Classificação do PPD dos participantes, de acordo com a literatura Americana

PPD	Percentual
Não reator	86,2%
Reator	13,8%

Dos que tiveram indicação de profilaxia para tuberculose latente, 16 (59%) pacientes fizeram e 11 (41%) não fizeram. O medicamento usado para a profilaxia foi Isoniazida, onde o tempo médio de uso foi de 4 meses. 6 pacientes não interromperam o uso do imunobiológico; 2 pacientes interromperam durante 1 mês; 1 paciente interrompeu durante 2 meses; 3 pacientes interromperam durante 3 meses; 1 paciente interrompeu durante 4 meses e 3 interromperam durante 6 meses.

197 (78%) pacientes realizaram a radiografia do tórax, onde 183 tinham a radiografia normal e 14 tinham a radiografia alterada. 55 (22%) pacientes não realizaram a radiografia do tórax. Dos pacientes que tinham o PDD reator, 26 tinham a radiografia normal; 0 tinham a radiografia alterada e 1 não realizou a radiografia do tórax.

GRÁFICO 2. Rastreio da tuberculose latente através da radiografia de tórax.



5. DISCUSSÃO

A racionalidade do uso dos fármacos anti-factor de necrose tumoral (TNF- α) para o tratamento das doenças inflamatórias crônicas deriva do fato do TNF- α ser a principal citocina sinalizadora e reguladora das demais citocinas do processo inflamatório. Contudo, o TNF- α é fundamental também para a defesa imunológica contra *M. tuberculosis*, particularmente para a formação e a manutenção do granuloma. Em modelos animais é possível documentar a disseminação da infecção tuberculosa após a administração de anticorpos anti-TNF (Fonseca JE, Lucas H, Canhão H, Duarte R, Santos MJ, Villar M, et al).

Mesmo deprimido em seu metabolismo, o bacilo pode ter crescimento intermitente dentro do granuloma, podendo reativar a infecção posteriormente. É a efetividade do sistema imune do indivíduo, definida tanto por codificação genética (resistência natural), como por infecções tuberculosas anteriores (resistência adquirida) ou por determinadas doenças ou situações imunodepressoras (idade avançada, desnutrição, tabagismo, diabetes, sarcoidose, silicose, neoplasias e infecção por HIV) ou ainda pelo uso de medicações imunossupressoras é que irá influenciar o ponto de equilíbrio do processo, determinando se a infecção será mantida sob controle ou prosseguirá, gerando doença. Se a infecção for controlada, o granuloma pode calcificar, dificultando sua reativação posterior. No entanto, mesmo controlada, se houver qualquer comprometimento futuro do sistema imune, aquele foco latente pode ser reativado e causar doença (tuberculose de reativação endógena). Por isso, a presença de TNF- α é crítica na manutenção da tuberculose em sua forma latente, mantendo a integridade do granuloma. O uso de fármacos anti-TNF quebra esse equilíbrio e favorece a progressão para a tuberculose ativa (Harris J, Hope JC, Keane J.)

Em um estudo, afirmou-se que o risco relativo de desenvolver a doença é 19 vezes maior em pacientes que usam a terapia com anti-TNF do que na população geral (Wallis RS, Broder M, Wong J, Lee A, Hoq L. Reactivation of latent granulomatous infections by infliximab. Clin Infect Dis. 2005). Assim que um paciente é candidato ao uso de anti-TNF, deve proceder ao rastreio de Tuberculose Latente. Para a avaliação destes pacientes, para além do risco epidemiológico, é necessário coletar a história

clínica e fazer o rastreio com o PPD e o raio-X de tórax. Na história clínica é necessário saber quais os fatores de risco para tuberculose e se o paciente apresenta alguma sintomatologia. Segundo as III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, pacientes candidatos ao uso de anti-TNFs com prova tuberculínica ≥ 5 mm deveriam receber tratamento para a infecção latente, com isoniazida na dose de 5-10 mg/kg de peso até 300 mg/dia por seis meses, só devendo ser iniciado o uso de anti-TNF após pelo menos um mês de tratamento (Am J Respir Crit Care Med. 2000). Os pacientes com PT (prova tuberculínica) negativa, mas com passado de tuberculose sem tratamento adequado ou radiografia de tórax sugestiva de seqüela de tuberculose também seriam candidatos a receber o tratamento para tuberculose latente.

Há diferença no risco de reativação de TB quando do uso de inibidores do TNF-, que carregam risco aumentado – sobretudo os anticorpos monoclonais – na comparação com outros biológicos não inibidores do TNF-alfa. Todavia, o consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) para tratamento de artrite reumatóide, em virtude da alta prevalência de TB em nosso meio e de relatos de reativação da doença na vigência de tratamento imunossupressor recomendou o rastreamento de Tuberculose latente ao se usarem quaisquer DMCD (drogas modificadoras do curso da doença) biológicas (Marques CDL, Duarte ALBP, Cavalcanti F de S, Carvalho EMF de, Gomes Y de M).

Assim, por considerar até potenciais implicações médico-legais, a SBR opta, no momento, por manter recomendações idênticas para avaliação e tratamento de TBIL (tuberculose infecção latente), quando do uso de quaisquer DMCD biológicas no tratamento da artrite reumatoide. Essas recomendações são extensíveis ao uso de corticoide em dose equivalente a prednisona ≥ 15 mg/dia, por mais de um mês, em indivíduos com mais de 65 anos (REV. BRASIL. REUMAT, 2015).

Cerca de 5% dos infectados não conseguem impedir a multiplicação inicial do bacilo e desenvolvem tuberculose ativa na seqüência da primoinfecção (tuberculose primária). Outros 5%, apesar de bloquearem a infecção nesta fase, adoecem posteriormente (tuberculose pós-primária ou secundária) por reativação desses bacilos

(reativação endógena) ou por exposição à nova fonte de infecção (reinfecção exógena) (Farga; Caminero, 2011).

Entre os infectados, a maioria resiste ao adoecimento após a infecção e desenvolve imunidade parcial à doença. Nesses casos, os bacilos ficam encapsulados, em estado latente, em pequenos focos quiescentes, chamado de infecção latente da tuberculose (Farga; Caminero, 2011). Por sua vez, o portador da infecção latente da tuberculose, a depender dos fatores de risco, pode ter indicação para realizar o tratamento da ILTB.

Primeiramente, foi observado que existe uma certa irregularidade no rastreamento da tuberculose latente antes de submeter o paciente ao tratamento com imunobiológico.

Em um estudo realizado em São Paulo para avaliação de rastreamento de tuberculose latente pré-terapia anti-fator de necrose tumoral em pacientes com artrite reumatóide, foi encontrada uma prevalência de mulheres igual a 78% (BONFIGLIOLI KR, 2014). Na nossa pesquisa, encontramos uma prevalência de mulheres igual a 75%. A Artrite Reumatóide acomete mais mulheres em relação aos homens, numa proporção de 3:1, o que mostra que realmente a artrite reumatóide é mais prevalente na população do sexo feminino (American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines, 2002). Nessa mesma pesquisa, todos os 202 pacientes foram submetidos à prova tuberculínica, onde 21,7% apresentou PPD positivo. Dentre esses 44 pacientes, 27 apresentou PPD >10mm. Na nossa pesquisa, dos 252 pacientes apenas 77,8% fizeram a prova tuberculínica, onde 27 apresentaram PPD positivo e dentre esses 27, 14 apresentaram PPD >10mm.

Em um estudo realizado em Nova York (Greenberg JD, Reddy SM, Schloss SG, Kurucz OS, Bartlett SJ, Abramson SB, et al.), houve participação de 61 pacientes com Artrite reumatóide. A percentagem de pacientes que tinham AR e possuíam prova tuberculínica >5mm era de 21,3% e se usado o ponto de corte de >10mm, a percentagem foi de 16,4%. Na nossa pesquisa, usando o ponto de corte de >5mm, a

percentagem encontrada foi de 6,6% e na enduração >10mm a percentagem foi de 7,2%.

Em um estudo realizado em Pernambuco (Marques CD, Duarte AL, Lorena VM, Souza JR, Souza W, Gomes YM, et al.), foram avaliados 48 pacientes com AR. Dentre eles, 14,6% apresentou prova tuberculínica >5mm. No nosso estudo, a percentagem foi de 6,6%. Observamos que a percentagem em nosso estudo poderia ser maior se os 22,2% dos pacientes que não realizaram a prova tuberculínica o tivessem feito.

Nesse mesmo estudo realizado em Pernambuco, no grupo controle saudável, 33,3% do grupo apresentou prova tuberculínica >10mm. Ou seja, qualquer um está susceptível a ser infectado e se fizermos imunoterapia supressora sem antes saber se existe alguma patologia ou pré-disposição à uma patologia, aumentamos ainda mais a percentagem de pessoas infectadas.

Observamos em nossa pesquisa uma alta frequência de PPD negativo, inesperada para uma região com alta prevalência de Tuberculose. Esse achado pode ser atribuído a anergia ao PPD em pacientes com Artrite Reumatoide (Emery et al., 1984; Paimela et al., 1990; Laurindo et al., 2004; Boyd et al., 2011; Kim et al., 2013). O PPD é um procedimento padrão amplamente difundido no Brasil, e o treinamento padronizado dos profissionais de saúde, bem como a distribuição do antígeno tuberculínico e de materiais educativos, é realizada pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2002 e 2011). Dessa forma, é improvável que a alta frequência de resultados negativos seja relacionada a questões técnicas do procedimento.

Outro dado curioso foi o facto de que, dos pacientes que tinham PPD reator, 96% dos pacientes tinha o raio-x de tórax normal, o que nos mostra que não é obrigatório que exista uma correlação entre o PPD e a imagem. Isso pode nos levar a pensar também que o PPD positivo pode ser pelo facto de estarem infectados por outras micobactérias ou vacinados pelo BCG e/ou terem sido revacinados após o primeiro ano de vida (Pai M, Riley LW, Colford JM Jr., 2004). Mas, pelo Brasil ser um país em desenvolvimento e que a prevalência de tuberculose ainda é alta, é necessário que haja um controle rigoroso e cauteloso.

Na pesquisa realizada em São Paulo (Bonfiglioli KR, 2014), as 3 principais medicações eram Infliximab (181 – 52%), Adalimumab (93 – 27%) e Etanercept (75 – 21%). Na nossa pesquisa, os 3 medicamentos mais utilizados foram Adalimumabe (155 – 61,5%), Golimumabe (50 – 19,9%) e Infliximabe (14 – 5,5%).

Nessa mesma pesquisa, todos os 202 pacientes fizeram raio-X de tórax, onde 3% dos pacientes apresentou alteração radiológica e receberam quimioprofilaxia. No nosso estudo, 78% dos pacientes realizou a radiografia do tórax, onde 7,2% dos pacientes apresentou alteração radiológica. Esse resultado já contraindicaria o tratamento com imunobiológico. Contudo, não foi observado início de quimioprofilaxia nesses pacientes. Foi citado ainda no mesmo estudo (Bonfiglioli KR, 2014), que os 44 pacientes com prova tuberculínica positiva e os 6 pacientes com alteração radiológica receberam a quimioprofilaxia com isoniazida durante 6 meses completos. Em nosso estudo, dentre os 27 pacientes com prova tuberculínica positiva, 16 fizeram quimioprofilaxia, variando de 1 a 6 meses. 6 pacientes não interromperam a imunossupressão e apenas 3 pacientes fizeram os 6 meses completos. A quimioprofilaxia deve ser instituída pelo menos um mês antes do início do imunobiológico. Apesar de a prova tuberculínica não significar que o paciente tem tuberculose, um PDD maior ou igual a 5mm já nos chama atenção, pois a probabilidade de o paciente reativar a doença durante o tratamento com imunobiológico é alta, principalmente pelo facto de a tuberculose ainda ser uma questão de saúde pública no Brasil. Segundo as recomendações da III Diretriz para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Tisiologia e Pneumologia (Am J Respir Crit Care Med. 2000), é necessário que se faça pelo menos 1 mês de profilaxia com o isoniazida antes do uso de imunobiológico. Não existem dados que mostrem se esses mesmos pacientes, posteriormente desenvolveram a tuberculose ou não. Mas, só o facto de não terem interrompido o tratamento da Artrite Reumatóide, já é um alto risco para desenvolvimento da tuberculose porque o sistema imune encontra-se deprimido.

TABELA 5. Comparativo dos resultados entre os 4 estudos envolvendo paciente com diagnóstico de Artrite Reumatóide que fazem uso de imunobiológico.

Autor, local da pesquisa	Amostra	PPD reator	Radiografia do tórax alterada	Medicamentos mais usados	Profilaxia
<i>Pinheiro AN & Banze ND, São Luís</i>	n=252	13,8%	7,2%	Adalimumabe (61,5%) Golimumabe (19,9%) Infliximabe (15,5%)	59%
<i>Bonfiglioli KR, São Paulo</i>	n=202	21,7%	3%	Infliximab (52%) Adalimumab (27%) Etanercept (21%)	100%
<i>Marques CD et al, Pernambuco</i>	n=48	14,6%			
<i>Greenberg JD et al, Nova York</i>	n=61	21,3%			

6. CONCLUSÃO

A prevalência de Tuberculose Latente nos pacientes estudados foi de 13,6%, sendo que não é uma porcentagem real devido ao fato de 44,4% dos pacientes não terem realizado o rastreio completo para Tuberculose Latente. Mesmo com a porcentagem encontrada, é necessário salientar a importância de um bom rastreio da Tuberculose Latente para impedir a ativação da mesma e com isso, diminuir a disseminação da Tuberculose.

Dos pacientes que participaram do estudo, 78,8% foram submetidos à prova tuberculínica e 78% realizaram a radiografia do tórax. O esperado seria que 100% realizasse ambos exames.

Foram encontrados pacientes com uma ou as duas provas positivas para tuberculose latente. Dos 27 pacientes com PPD reator, apenas 16 realizaram quimioprofilaxia, onde 6 fizeram a quimioprofilaxia, mas não interromperam o tratamento com imunobiológico; 2 pacientes realizaram em 1 mês; 1 paciente realizou em 2 meses; 3 pacientes realizaram em 3 meses; 1 paciente realizou em 4 meses e; 3 pacientes realizaram em 6 meses.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bonfiglioli R K, Rastreamento de tuberculose latente pré-terapia anti-TNF em pacientes portadores de artrite reumatóide em área endêmica, 2014

Campos HS. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. Pulmão RJ. 2006.

Cantini, F.; Niccoli, L.; Goletti, D. Tuberculosis risk in patients treated with non-anti-tumor necrosis factor- α (TNF- α) targeted biologics and recently licensed TNF- α inhibitors: data from clinical trials and national registries. J Rheumatol Suppl.

Emery P, Panayi G, Symmons D, Brown G. Mechanisms of depressed delayed-type hypersensitivity in rheumatoid arthritis: the role of protein energy malnutrition. Ann Rheum Dis. 1984; 43(3): 430-4.

Farga, V. & Caminero, J.A., 2011. Tuberculosis 3a. ed M. P. M. Villasante, org., Santiago de Chile: Mediterráneo.

Fonseca JE, Lucas H, Canhão H et al., Recommendations for the diagnosis and treatment of latent and active tuberculosis in inflammatory joint diseases candidates for therapy with tumor necrosis factor alpha inhibitors: March 2008 update. Acta Reumatol Port. 2008 Jan-Mar; 33(1): 77-85.

Harris J, Hope JC, Keane J. Tumor necrosis factor blockers influence macrophage responses to Mycobacterium tuberculosis. J Infect Dis. 2008.

Hatemi, G.; Yazici, H. Tuberculosis screening before and during treatment with tumor necrosis factor antagonists: something old, something new. J Rheumatol, v. 40, n. 12, p. 1938–40, dez. 2013.

Jasvinder A. Singh, et al, American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis, 2015.

Lopes D M et al, Diagnóstico e tratamento da tuberculose latente em pacientes com doenças inflamatórias crônicas e uso de imunobiológicos inibidores do TNF-a, 2011.

Marques CDL, Duarte ALBP, Cavalcanti F de S, Carvalho EMF de, Gomes Y de M. Abordagem diagnóstica da tuberculose latente na artrite reumatoide. Rev Bras Reum. 2007; 47: 424-30.

Marques CD, Duarte AL, Lorena VM, Souza JR, Souza W, Gomes YM, et al. Resposta atenuada ao PPD no diagnóstico de infecção tuberculosa latente em pacientes com artrite reumatóide. Rev Bras Reumatol. 2009; 49 (2): 121-31.

Ministério da Saúde, Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, 2011.

Ministério da Saúde, Portal da Saúde. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/742-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/tuberculose/l1-tuberculose/11937-tuberculose>>. Acesso em 22 de Abril de 2017

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

Pai M et al, Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2004 Dec; 4(12): 761-76.

Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E et al, Comparison of an in vitro tuberculosis interferon- γ assay with delayed-type hypersensitivity testing for detection of latent Mycobacterium tuberculosis: A pilot study in rheumatoid arthritis, 2008.

Revista Brasileira de Reumatologia. 2015; 55(4): 390–393. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v55n4/0482-5004-rbr-55-04-0390.pdf>>. Acesso em 15 de Março de 2017.

Sociedade Brasileira de Reumatologia, Orientações preliminares da Sociedade Brasileira de Reumatologia para avaliação e tratamento da tuberculose infecção latente em pacientes com artrite reumatoide na indisponibilidade do teste tuberculínico, 2015.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; Sociedade Brasileira de Reumatologia; Sociedade Brasileira de Infectologia. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Tuberculose Infecção Latente: Diagnóstico.

Souto, A. et al. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology*, v. 53, n. 10, p. 1872–85, out. 2014.

Wallis RS, Broder M, et al., Reactivation of latent granulomatous infections by infliximab. *Clin Infect Dis*. 2005 Aug 1; 41 Suppl 3:S194-8.

ANEXOS

**ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E PREVALÊNCIA DE TUBERCULOSE LATENTE
EM PORTADORES DE PATOLOGIAS COM INDICAÇÃO DO USO DE
MEDICAÇÕES IMUNOBIOLÓGICAS**

Ficha Protocolo

Data: ____ / ____ / ____

I. IDENTIFICAÇÃO

1. Nome: _____
2. Sexo: () masc () fem
3. Idade: _____ anos
4. Endereço: _____
5. Telefone: _____

II. DA DOENÇA REGISTRADA (ARTRITE REUMATÓIDE)

1. Qual o tempo de doença: _____ anos
2. Que imunobiológico usa? _____

III. DA TUBERCULOSE LATENTE

1. Realizou teste tuberculínico (PPD) antes do início da terapia com imunobiológico:
() sim () não
2. Qual foi a leitura: _____ mm
3. Realizou RX do tórax antes do início da terapia com imunobiológico:
() sim () não
4. Qual foi o resultado: () normal () alterado
5. Fez quimioprofilaxia: () sim () não
6. Qual foi o esquema da profilaxia:

7. Qual foi o tempo da profilaxia: _____ meses
8. Com quanto tempo de profilaxia iniciou o esquema com imunobiológico:
_____ meses.