

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas**

**Giovana Garziera**

**Prevalência de teste tuberculínico positivo prévio  
ao uso de imunobiológicos em pacientes  
reumatológicos**

Porto Alegre, 2017

Giovana Garziera

**Prevalência de teste tuberculínico positivo prévio  
ao uso de imunobiológicos em pacientes  
reumatológicos.**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a  
obtenção do título de Mestre em Pneumologia,  
à Universidade Federal do Rio Grande do Sul,  
Programa de Pós-Graduação em  
Ciências Pneumológicas.

Orientadora: Profa. Dra. Denise Rossato Silva

Porto Alegre, 2017

Ficha Catalográfica

## DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho aos meus pais, Ivete Maria Bertolini Garziera e Ângelo Antônio Garziera pelo incentivo durante meus anos de estudo, pelo carinho e dedicação à família.*

## AGRADECIMENTOS

*À minha professora orientadora Dra Denise Rossato Silva, por ter me auxiliado na elaboração deste trabalho, pela confiança e amizade.*

*Acima de tudo, agradeço por ter me inspirado ao longo deste projeto.*

### Lista de Abreviaturas

**Anti-TNF=** Bloqueadores do fator necrose tumoral

**TB=** Tuberculose

**ILTB=** Infecção tuberculosa latente

**TT=** Teste tuberculínico

**BK=** Bacilo de Koch

**BAAR=** Bacilo álcool-acidorresistente

**AR=** Artrite reumatoide

**AP=** Artrite psoriática

**EA=** Espondilite anquilosante

**HIV=** Vírus da Imunodeficiência Humana

***M. tb*** = *Mycobacterium tuberculosis*

**OMS=** Organização Mundial da Saúde

**PNCT=** Programa Nacional de Controle da Tuberculose

**PPD=** Purified Protein Derivative

**Hab=** Habitantes

**UFs=** Unidades da Federação

**CDC=** Centers for Disease Control and Prevention

### **Lista de Ilustrações**

**Figura 1**– Estimativa da incidência de tuberculose no mundo em 2015.....15

**Figura 2**- Coeficiente de Incidência de TB. Brasil, 2006 a 2015.....16

**Figura 3**- Coeficiente de Incidência de TB. Rio Grande do Sul, 2010 a 2014.....17

## Lista de Quadros

<b>Quadro 1</b> – Esquema básico para tratamento da TB em adultos e adolescentes ----	
25	
<b>Quadro 2</b> – Indicações de tratamento ILTB de acordo com a idade, resultado da PT e risco de adoecimento .....	28



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	14
2.1 TUBERCULOSE.....	14
2.1.1 <b>Definição</b> .....	14
2.1.2 <b>Epidemiologia</b> .....	14
2.1.2.1 Epidemiologia no Mundo.....	14
2.1.2.2 Epidemiologia no Brasil.....	15
2.1.2.3 Epidemiologia no Rio Grande do Sul e em Porto Alegre.....	17
2.1.3 <b>Patogênese</b> .....	18
2.1.4 <b>Diagnóstico</b> .....	20
2.1.4.1 Sinais e Sintomas.....	20
2.1.4.2 Diagnóstico Microbiológico.....	21
2.1.4.3 Diagnóstico Radiológico.....	23
2.1.1 <b>Tratamento da tuberculose doença</b> .....	23
2.1.6 <b>Tuberculose latente</b> .....	26
2.1.6.1 Definição .....	26
2.1.6.2 Diagnóstico .....	26
2.1.6.3 Indicações de tratamento .....	27
2.1.6.4 Tratamento .....	29
2.1.7 <b>Reativação de tuberculose em pacientes com doenças reumatológicas em uso de imunobiológicos</b> .....	29

<b>3.JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>31</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>33</b>
4.1. OBJETIVO GERAL.....	33
4.2. OBJETIVO ESPECÍFICOS.....	33
<b>REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>34</b>
<b>5. ARTIGO EM INGLÊS.....</b>	<b>39</b>
<b>6. CONCLUSÕES.....</b>	<b>59</b>
<b>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>60</b>

## RESUMO

**Base teórica:** A introdução de agentes biológicos, especialmente os bloqueadores do fator de necrose tumoral (anti-TNF), para o tratamento de doenças reumáticas aumentou o risco de desenvolver tuberculose (TB). O rastreio para infecção tuberculosa latente (ILTB) é fortemente recomendado antes de iniciar a terapia com agentes anti-TNF. Os objetivos deste estudo foram identificar a prevalência de ILTB e TB entre pacientes com doenças reumáticas em uso dos medicamentos anti-TNF.

**Métodos:** Estudo transversal. Foram revisados os registros médicos eletrônicos de todos os doentes adultos ( $\geq 18$  anos) em uso da terapia anti-TNF. Todos os pacientes foram submetidos ao teste tuberculínico (TT) antes de iniciar o tratamento com os medicamentos anti-TNF.

**Resultados:** No total, 176 pacientes foram incluídos no estudo. A idade média de todos os pacientes foi de  $51,9 \pm 12,4$  anos, 34,7% eram do sexo masculino e 90,9% eram brancos. As doenças subjacentes mais comuns foram: Artite Reumatóide (AR) em 89 pacientes (50,6%), Espondilite Anquilosante (EA) em 49 (27,8%) e Artrite Psoriática (AP) em 31 (17,6%). A prevalência de TT positivo foi de 29,5%. O contato domiciliar com TB foi significativamente associado com TT positivo ( $p = 0,020$ ). Os pacientes com AR apresentaram reações TT menores do que os pacientes com EA ( $p = 0,022$ ). Houve seis casos de TB (3,4%) diagnosticados durante a terapia anti-TNF.

**Conclusões:** Demonstrou-se alta prevalência de TT positivo (29,5%) em pacientes com doenças reumáticas em uma região com alta prevalência de TB. Nossos dados corroboram a recomendação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) de que os pacientes que vivem em configurações de alta incidência de TB devem ser testados anualmente para ILTB.

**Palavras Chave:** Tuberculose latente; Teste tuberculínico; Mantoux; Terapia anti-TNF; *Mycobacterium tuberculosis*; Fator de necrose tumoral alfa; Artrite reumatóide.

## **ABSTRACT**

**Background:** The introduction of biological agents, especially the blockers of tumor necrosis factor (anti-TNF), for the treatment of rheumatic diseases increased the risk of developing tuberculosis (TB). Screening for latent TB infection (LTBI) is strongly recommended before starting therapy with anti-TNF agents. The objectives of this study were to identify the prevalence of LTBI and TB among patients with rheumatic diseases on anti-TNF drugs.

**Methods:** Cross-sectional study. The electronic medical records of all adult patients ( $\geq 18$  years old) undergoing anti-TNF treatment were reviewed. Every patient underwent TST test before starting anti-TNF treatment.

**Results:** In total, 176 patients were included in the study. The mean age of all patients was  $51.9 \pm 12.4$  years, 34.7% were males, and 90.9% were white. The most common underlying diseases were: RA in 89 patients (50.6%), AS in 49 (27.8%), and PA in 31 (17.6%). The prevalence of positive TST was 29.5%. Household contact with TB was significantly associated with a positive TST ( $p=0.020$ ). RA patients had lower TST reactions than AS patients ( $p=0.022$ ). There were six cases of TB (3.4%) diagnosed during anti-TNF therapy.

**Conclusions:** We demonstrated a high prevalence of positive TST (29.5%) among patients with rheumatic diseases in a region with high TB prevalence. Our data corroborates the ACR's recommendation that patients who live in high TB incidence settings should be tested annually for LTBI.

**Keywords:** Latent tuberculosis; Tuberculin skin test; Mantoux; Anti-TNF therapy; *Mycobacterium tuberculosis*; Tumor necrosis factor-alpha; Rheumatoid arthritis.

## 1. INTRODUÇÃO

A Tuberculose (TB) continua sendo um problema mundial de saúde pública. A tendência de redução da incidência da TB que ocorreu no Brasil durante as últimas décadas, não se deu de forma homogênea no território nacional (1). O coeficiente de incidência em Porto Alegre-RS encontra-se em 88,8/100 mil habitantes, destacando-se por exceder o valor nacional (30,9/100 mil hab.) em mais de 100% (1).

Com a introdução da terapia com bloqueadores do fator de necrose tumoral (anti-TNF) houve uma considerável evidência no risco de reativação de TB, cerca de 5-10 vezes maior nas pessoas que fizeram uso dessa medicação quando comparadas a outras formas de tratamento numa mesma população (2). O risco pode se tornar ainda maior em países em desenvolvimento onde a taxa de prevalência de infecção ativa pelo *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) varia entre 5-30% (3).

Devido a esses altos índices de reativação de TB juntamente com o elevado coeficiente de incidência de TB em nosso meio é recomendado avaliar a presença de infecção tuberculosa latente (ILTb) antes do início da terapia com anti-TNF, através da resposta cutânea ao teste tuberculínico com proteína purificada derivada (PPD), raio X de tórax e história de contato com TB (4).

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 TUBERCULOSE

#### 2.1.1. Definição

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa causada por bactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb). O complexo M.tb é composto por micobactérias distintas entre si que apresentam semelhanças genótípicas restritas ao complexo (5). Dentre as bactérias desse complexo, o *M. tuberculosis* é o agente mais comumente isolado nos casos de TB. Embora possa ocorrer em qualquer órgão, a maior parte dos casos (85%) de TB ocorre nos pulmões (6).

#### 2.1.2 Epidemiologia

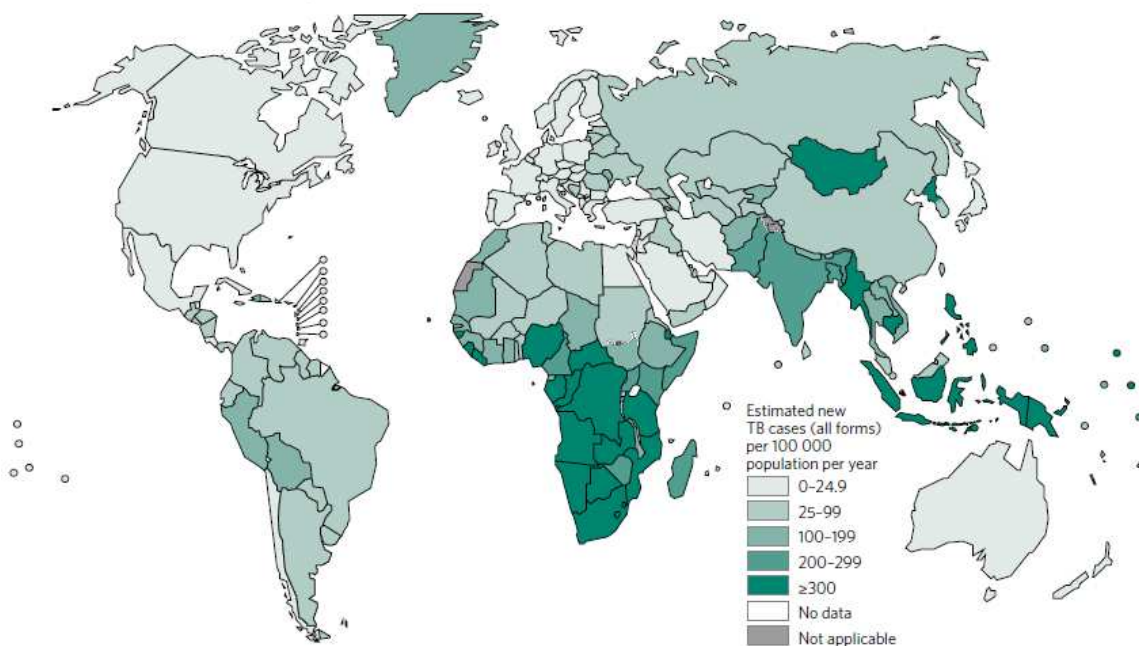
##### 2.1.2.1 Epidemiologia no mundo

Em 2015, estima-se que houve 10,4 milhões de novos casos de TB em todo o mundo, dos quais 5,9 milhões (56%) eram do sexo masculino, 3,5 milhões (34%) do sexo feminino e 1,0 milhão (10%) eram crianças. Pessoas com HIV representaram 1,2 milhão (11%) de todos os novos casos de TB (7).

Seis países contabilizaram 60% da carga total da doença, com a Índia à frente, seguida da Indonésia, China, Nigéria, Paquistão e África do Sul (Figura 1) (7)

Estima-se que 1,8 milhão de pessoas morreram em decorrência da TB em 2015, das quais 0,4 milhão eram coinfectedas com HIV. Apesar das mortes globais por TB terem caído 22% entre 2000 e 2015, a doença foi uma das 10 principais causas de morte no mundo em 2015, responsável por mais óbitos que o HIV e a malária (7).

**Estimated TB incidence rates, 2015**



**Figura 1 – Estimativa da incidência de tuberculose no Mundo em 2015. Fonte:** Global Tuberculosis Report, 2016 (WHO, 2016)

#### 2.1.2.2 Epidemiologia no Brasil

O Brasil ocupa a 18ª posição em carga de TB, representando 0,9% dos casos estimados no mundo e 33% dos estimados para as Américas (1).

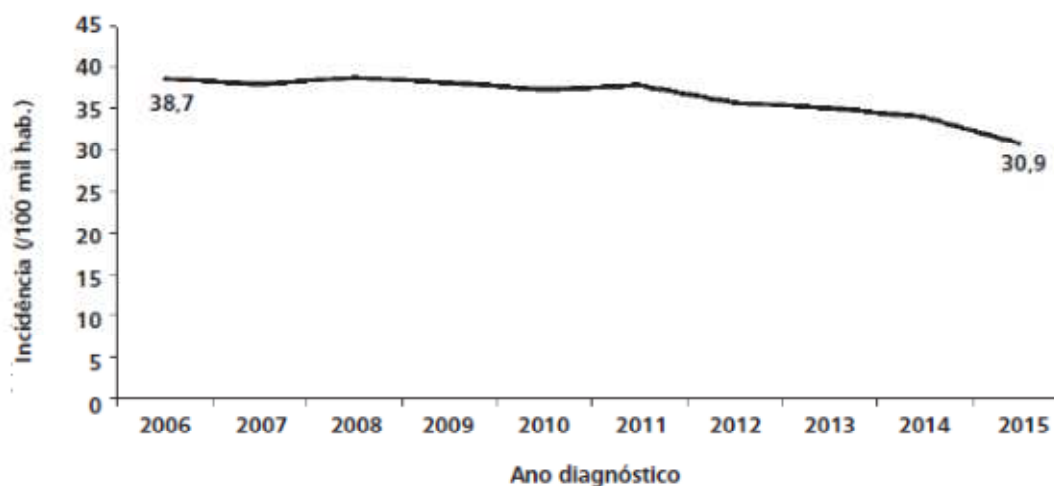
Até fevereiro de 2016, os dados epidemiológicos liberados pelo Ministério da Saúde, foram de que haviam sido diagnosticados e registrados, em 2015, 63.189 casos novos de TB no Brasil. O coeficiente de incidência de TB passou de 38,7/100 mil habitantes em 2006 para 30,9/100 mil habitantes (hab.) em 2015, o que corresponde a uma redução de 20,2% (Figura 2) (1).

O risco de adoecer por TB entre as Unidades da Federação (UFs) é heterogêneo e, entre as UFs, variou de 10,5/100 mil habitantes no Tocantins a 70,1/100 mil habitantes no Amazonas, em 2015 (1).

Nas capitais brasileiras, em 2015, foram notificados 23.161 casos novos de TB, o que corresponde a 36,6% do total do país. As capitais Manaus-AM (98,3/100 mil hab.), Porto Alegre-RS (88,8/100 mil hab.), Recife-PE (78,3/100 mil hab.) e Rio de Janeiro-RJ (66,8/100 mil hab.) destacaram-se por apresentarem coeficientes de incidência que excederam o valor nacional (30,9/100 mil hab.) em mais de 100% (1).

Os coeficientes de mortalidade e de incidência foram reduzidos em 38,9% (3,6 para 2,2/100 mil hab.) e 34,1% (51,8 para 34,1/100 mil hab.), respectivamente, de 1990 até 2014. Apesar disso, ainda foram registrados, entre 2005 e 2014, uma média de 70 mil casos novos e 4.400 mortes por TB, por ano, e entre 2012 e 2015, 840 casos novos de TB drogarresistente, que são os casos que apresentam qualquer tipo de resistência aos fármacos utilizados no tratamento (1).

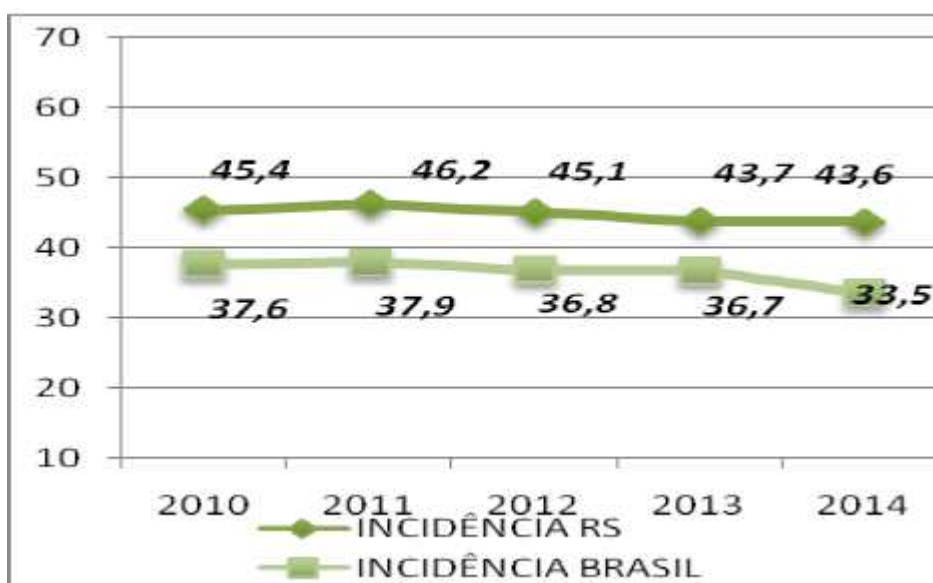




**Figura 2: Coeficiente de incidência de TB, Brasil, 2006 a 2015**

### 2.1.2.3 Epidemiologia no Rio Grande do Sul e em Porto Alegre

Em relação à TB no Rio Grande do Sul, observa-se que o coeficiente de incidência de todas as formas de TB se mantém próximo a 45 casos por 100 mil habitantes, nos últimos cinco anos (Figura 3) (8).



**Figura 3: Coeficiente de incidência de TB, no RS, de 2010 a 2014**

O Rio Grande do Sul é o 7º Estado brasileiro (dentre as 26 UFs e Distrito Federal) em coeficiente de incidência. As taxas de cura de TB pulmonar bacilífera (aquela que é contagiosa, causando a disseminação da doença na população), estão entre as menores do Brasil (em 2014, a taxa foi de 63,7%; valores preliminares, porém que colocam o Estado entre o penúltimo e o antepenúltimo colocado em cura). Além disso, as taxas de abandono do tratamento, de pacientes com a forma pulmonar bacilífera, estão entre as maiores do Brasil (em 2014, 15,1% em todo o RS, mas alcançando níveis críticos em algumas regiões como Capital/ Vale Gravataí, 22,4%). Ressalte-se que a capital possui a maior taxa de abandono entre as capitais do Brasil, com 25,4% em 2013 e 25,9% de abandono de pacientes bacilíferos em 2014 (8).

Conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS), a taxa de cura para controle da doença deve se aproximar de 85% e a taxa de abandono não deve ser maior que 5%. As taxas de coinfeção TB/HIV-AIDS estão em cerca de 20%, mantendo-se o dobro da média nacional. Por essa razão, a importância da testagem HIV para casos novos de TB, a fim de identificar precocemente a coinfeção (no momento, a taxa de testagem de 2014 é de 83,3%, sendo a meta 85%). As baixas taxas de cura, contudo, levam à permanência da doença em níveis elevados de incidência, bem como as altas taxas de abandono, pois estes pacientes voltam a necessitar de tratamento; ademais, pacientes que abandonam o tratamento ou que não possuem comprovação de cura transmitem a doença para pessoas próximas, especialmente para crianças e idosos (8).

O RS possui 15 municípios prioritários para o enfrentamento da TB, nos quais a carga da doença em termos de taxa de incidência é maior: Alvorada, Cachoeirinha, Canoas, Gravataí, Guaíba, Novo Hamburgo, Pelotas, Porto Alegre, Rio Grande, Santa Cruz do Sul, Santa Maria, São Leopoldo, Sapucaia do Sul, Uruguaiana e Viamão. Em 2014, esses municípios foram responsáveis por 64% dos casos novos

de TB do Rio Grande do Sul (3118 dos 4885 casos novos diagnosticados), bem como por 80% dos abandonos de tratamento (567 dos 710 abandonos registrados no Estado) (8). O coeficiente de incidência em Porto Alegre-RS encontra-se em 88,8/100 mil habitantes, destacando-se por exceder o valor nacional (30,9/100 mil hab.) em mais de 100% (1).

### 2.1.3 Patogênese

A infecção pelo Mtb ocorre pela inalação de gotículas de Flugge contendo bacilos expelidos pelo paciente com TB de vias respiratórias durante a tosse ou a fala. No entanto, somente o núcleo seco das gotículas de Flugge, chamado núcleo de Wells (com diâmetro <5 micra e contendo 1 a 3 bacilos), é capaz de alcançar os alvéolos pulmonares, nos quais será fagocitado pelos macrófagos alveolares residentes (5). Antes disso, há uma primeira linha de defesa, a depuração mucociliar, e os bacilos são retidos nas barreiras físicas, ocorrendo a exclusão das partículas para o exterior. Contudo, algumas bactérias não são retidas, sendo aspiradas para o interior dos pulmões (9). As micobactérias se disseminarão, então, por via linfática e, a partir dos gânglios regionais, alcançarão diferentes órgãos por via hematogênica, produzindo lesões secundárias (5).

Após a fagocitose dos bacilos, inicia-se, dentro do citoplasma do macrófago, um mecanismo de fusão do fagossoma contendo o bacilo Koch (BK) com um lisossoma repleto de substâncias lesivas visando à destruição do bacilo tuberculoso. Assim, enquanto a interação entre o BK e o macrófago é fundamental na definição da progressão da infecção, o genoma do bacilo dá ao microrganismo condições de sobrevivência e de multiplicação no interior do fagócito, ou mesmo de escapar da fagocitose (10). Após fagocitar o BK, o macrófago libera quimiocinas que atraem e

ativam monócitos, neutrófilos, linfócitos e outras células inflamatórias que se conjugam visando à destruição do bacilo (11). Há vários estudos sobre a patogenia da TB que mostraram níveis significativamente mais elevados de mediadores que afetam a imunidade do tipo Th1 e inata, incluindo mediadores intracelulares e extracelulares (12,13).

A cooperação entre macrófagos e linfócitos T funciona como um elemento chave na defesa contra a infecção por Mtb (14). Nada exemplifica melhor isso que a enorme suscetibilidade de portadores da infecção pelo HIV a TB, devido à disfunção das células T, particularmente CD4+. Os macrófagos e as células dendríticas fagocitam o Mtb e, depois de destruir e processar seus componentes, apresentam aos linfócitos seus principais antígenos no contexto de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade tipos I e II (15,16).

Outra citocina fundamental tanto na proteção quanto na patogenicidade da TB é o TNF- $\alpha$ , secretado por vários tipos celulares, principalmente por macrófagos ativados. Essa citocina é essencial na formação do granuloma, local onde as ações biológicas da TB se produzem (16,17). Sua inativação, através do uso consagrado de antagonistas do TNF- $\alpha$ , levou a um aumento considerável do risco de reativação da TB latente (18). Por outro lado, a citocina tem um efeito pró-inflamatório muito intenso, contribuindo para as alterações sistêmicas vistas na TB, e a frequência aumentada de linfócitos T CD4+ secretores de TNF- $\alpha$  é um preditor forte de desenvolvimento de doença ativa (16,17,18).

A estrutura do granuloma é caracterizada por níveis baixos de oxigênio, pH e nutrientes, restringindo o crescimento do bacilo da TB e estabelecendo latência. Os granulomas podem persistir durante anos e conter eficientemente o patógeno, enquanto o indivíduo se mantiver imunocompetente, de forma assintomática, sendo os bacilos contidos num estado dormente no interior do granuloma: é o que chamamos de TB latente (19,20). Nos casos de TB latente, o controle desta infecção crônica resulta de um equilíbrio permanente entre o hospedeiro e a micobactéria. Os

mecanismos que determinam a progressão da infecção latente para a doença podem estar relacionados com fatores ambientais, socioeconômicos, desnutrição, predisposição genética, fatores de virulência, entre outros (21,22).

## **2.1.4 Diagnóstico**

### **2.1.4.1 Sinais e sintomas**

A forma clínica mais comum da TB é insidiosa e lenta, pois o Mtb é aeróbio, e cresce lentamente, duplicando-se em 18 a 48 horas, na dependência de maior ou menor oferta de oxigênio, do pH do meio e do acesso a nutrientes. Geralmente, o paciente começa a sentir-se doente cerca de 30 a 60 dias após o surgimento dos sintomas iniciais (23,24).

A tosse, que perdura por mais de duas semanas, é o sintoma mais precoce da TB pulmonar, mas geralmente o paciente não associa esse sintoma e a expectoração que surge a seguir com a doença e, raramente, procura uma unidade de saúde no início dos sintomas, que são atribuídos a uma gripe mal curada, ou a outra situação clínica qualquer (23).

O surgimento de outros sintomas tais como, febre vespertina, sudorese noturna, emagrecimento acentuado, fraqueza, anorexia, hemoptise, dor torácica moderada faz com que ocorra a necessidade de procurar auxílio médico, o que aumenta muito o tempo entre o primeiro sintoma e o diagnóstico da doença (23).

Havendo a hipótese diagnóstica de TB pulmonar deve-se prosseguir a investigação diagnóstica com a avaliação radiográfica e o exame micobacteriológico do escarro (25).

#### 2.1.4.2 Diagnóstico microbiológico

O diagnóstico de TB é estabelecido há mais de um século, através dos meios microbiológicos, exame direto de escarro, cultura e identificação, e testes de sensibilidade por meios bioquímicos. A cultura com identificação do patógeno permanece o padrão áureo do diagnóstico (26).

O Brasil baseia seu programa de TB na baciloscopia direta para pesquisa de bacilo álcool-acidorresistente (BAAR). As principais técnicas de baciloscopia direta são Ziehl-Neelsen e Kynion, que se baseiam na propriedade do bacilo de manter coloração após a fucsina básica, mesmo sendo submetido à descoloração com álcool e ácido (5,24). No Brasil, a técnica utilizada é a de Ziehl-Neelsen e tem a sensibilidade de até 80% em pacientes com lesão pulmonar cavitada ou extensa e de 20% em pacientes com doença mínima (27).

A cultura é um método de elevada especificidade e sensibilidade no diagnóstico da TB. O melhor e mais rápido meio de cultura é o líquido, porém em maior parte do nosso país o meio disponível é o sólido de Lowestein-Jensen. Nos casos pulmonares com baciloscopia negativa, a cultura do escarro pode aumentar em até 30% o diagnóstico bacteriológico da doença (5,9). A técnica do escarro induzido, utilizando nebulizador ultrassônico e solução salina hipertônica, pode ser usada em pacientes com forte suspeita de TB pulmonar e sem adequado material proveniente da árvore brônquica, tanto para a baciloscopia direta quanto para a cultura (9).

A fibrobroncoscopia pode ser uma alternativa para o diagnóstico microbiológico, especialmente para casos em que há suspeita de TB, mas que o escarro é ausente. Além disso, a fibrobroncoscopia auxilia também no diagnóstico diferencial de TB endobrônquica, que por vezes pode ser confundida com pneumonia e câncer de pulmão. Apesar de ser um método mais agressivo e caro, é considerada útil por ser superior a outros métodos diagnósticos (28).

No momento atual, vemos o aparecimento de novos testes diagnósticos moleculares, caracterizados como rápidos. O teste de diagnóstico molecular GeneXpert MTB/RIF é capaz de detectar o complexo Mtb em duas horas e tem sensibilidade maior que a pesquisa direta de BAAR tanto em pacientes HIV-soropositivos quanto negativos. Além disso, esse teste é capaz de detectar casos de resistência a rifampicina (R). Como a resistência a R é rara e costuma ser acompanhada de resistência à isoniazida (H) também (o que caracteriza a TB multirresistente), o teste é útil para identificar casos de TB multirresistente (29).

De acordo com as normas do Manual de Recomendações para o Controle da TB no Brasil (PNCT), duas baciloscopias positivas ou uma baciloscopia positiva associada à radiografia de tórax sugestiva de TB autorizam o início do tratamento para TB.

#### 2.1.4.3 Diagnóstico radiológico

A radiografia de tórax é o exame de imagem de escolha na avaliação inicial da TB pulmonar (30). As alterações mais comuns são pequenas opacidades nodulares agrupadas, de limites imprecisos, localizadas principalmente nos segmentos dorsais dos lobos superiores e os apicais dos lobos inferiores. O padrão das alterações radiológicas da TB pulmonar pós-primária é a cavidade única ou múltipla, em média com dois centímetros de diâmetro, na maioria das vezes sem nível líquido (27,31).

No entanto, até 15% dos casos de TB pulmonar não apresentam alterações radiológicas, principalmente pacientes imunodeprimidos (9). Nesses casos a tomografia computadorizada (TC) de tórax deve ser considerada e em outras situações atípicas de TB pulmonar também, como os pseudotumores e as alterações nos segmentos pulmonares anteriores, além das formas miliares. Nas formas miliares, possibilita caracterizar com mais precisão o infiltrado micronodular e estudar o mediastino. Está indicada também nos sintomáticos respiratórios com baciloscopia

direta do escarro negativa em que a radiografia simples é insuficiente para o diagnóstico (5,27).

O exame radiológico, em pacientes com baciloscopia positiva, tem como função principal a exclusão de doença pulmonar associada (por exemplo, câncer de pulmão em fumantes com alta carga tabágica com idade superior a 40 anos) que necessite de tratamento concomitante, além de permitir avaliação da evolução radiológica dos pacientes, sobretudo naqueles que não respondem ao tratamento com tuberculostáticos (9,32).

### **2.1.5 Tratamento da tuberculose doença**

O tratamento dos bacilíferos é a atividade prioritária de controle da TB, uma vez que permite interromper a cadeia de transmissão (9).

O atual regime para tratamento de TB, recomendado mundialmente, é composto de uma associação de fármacos de comprovada eficácia, estima-se que seja de até 95%, utilizada desde a década de 70 (5). A efetividade do tratamento não depende só da disponibilidade de um regime de fármacos eficazes, mas também de outros fatores, como uma adequada estruturação dos programas de controle da TB, envolvendo ações para assegurar a adesão (3).

A apresentação farmacológica desse regime terapêutico passou a ser em comprimidos de doses fixas combinadas dos quatro medicamentos: Rifampicina R, Isoniazida H, Pirazinamida Z e Etambutol E (RHZE), nas seguintes dosagens: R 150mg, H 75mg, Z 400mg e E 275mg, numa estratégia de aumento de adesão e facilidade operacional pela redução do número de comprimidos a serem ingeridos (Quadro 1) (3).

Os problemas de adesão são responsáveis tanto por falência terapêutica quanto pela seleção de germes resistentes e por recidiva da doença. Uma ferramenta,



idealizada pela OMS, para garantir o aumento da adesão, é a estratégia DOTS (Directly Observed Therapy, Short-course), que envolve várias medidas, desde a organização dos serviços e a provisão de fármacos com controle de qualidade assegurado até a supervisão direta da tomada de medicamentos (3).

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidade/dose	Meses
2 RHZE Fase Intensiva	RHZE 150/75/400/275 comprimido em dose fixa combinada	20kg a 35kg	2 comprimidos	2
		36kg a 50kg	3 comprimidos	
		> 50kg	4 comprimidos	
4 RH Fase de manutenção	RH Comprimido ou cápsula de 300/200 ou de 150/100 ou comprimidos de 150/75*	20 a 35kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200mg ou 2 comprimidos de 150/75*	4
		36kg a 50kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200mg + 1 comprimido ou cápsula de 150/100mg ou 3 comprimidos de 150/75*	
		> 50kg	2 comprimidos ou cápsulas de 300/200mg ou 4 comprimidos de 150/75*	

**Quadro 1: Esquema básico para o tratamento da TB em adultos e adolescentes.** Fonte: Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (PNCT), 2011.

O Manual do PNCT propõe que os pacientes que apresentarem pesquisa direta de BAAR positiva ao final do segundo mês de tratamento façam cultura com identificação da micobactéria e teste de sensibilidade ao término do 2º mês pela possibilidade de TB resistente.

Já citada anteriormente a TB multirresistente (TBMR) é definida internacionalmente pela presença de resistência a R e H. O tratamento dessa forma

de TB será composto por cinco medicamentos (SEOZT; S corresponde a estreptomicina; O a ofloxacina e T, a terizidona) na fase intensiva e três medicamentos na fase de manutenção (EOT) (3,5).

## 2.1.6 Tuberculose latente

### 2.1.6.1 Definição

Cerca de 90% das pessoas infectadas pelo Mtb não evoluem para TB doença ativa, permanecendo assintomáticas com quadro chamado de TB infecção latente (ILTB) (5). O indivíduo com ILTB tem risco de 5% de evoluir para TB doença ativa nos 18 meses subsequentes à sua primeira infecção. Tal forma de TB é conhecida como TB primária. Após esse período, o indivíduo em condições imunológicas normais tem 5% de chances de desenvolver TB doença ativa ao longo da vida (33). Essa forma de TB é conhecida como TB de reativação ou secundária ou pós-primária. Além disso, condições que comprometem a imunidade (em especial a do tipo celular) como a infecção pelo HIV ou uma nova exposição ao bacilo (reinfecção) podem aumentar significativamente a chance de desenvolver TB secundária. Assim, contatos intradomiciliares de pacientes com TB pulmonar (contato de, pelo menos, 200 h de exposição a focos com baciloscopia positiva ou de 400 h de exposição a focos com cultura positiva) possuem um maior risco de infecção, principalmente quando há atraso no diagnóstico da doença (34,35).

Um estudo de tipo coorte realizado no Rio de Janeiro demonstrou que a incidência de TB ativa nos dois primeiros anos após o contato com o caso índice foi de 3,2%, com uma taxa de incidência de TB estimada em 1.649/100.000 habitantes (36).

### 2.1.6.2 Diagnóstico

No nosso meio, o diagnóstico da TB latente é feito pela interpretação do teste tuberculínico (TT) em indivíduos sem evidências de TB ativa (37).

A reação à tuberculina intradérmica é do tipo hipersensibilidade tardia, que representa a reação a um hapteno, é mediada por células T e só produz reações na derme quando houver infecção pelo *M. tuberculosis* (35). A hipersensibilidade é demonstrada pela presença de induração cutânea no local da injeção (face anterior do antebraço, usando-se a técnica intradérmica de Mantoux) da tuberculina depois de 10 h, que chega ao máximo de 48-72 h, desaparecendo lentamente em alguns dias. A tuberculina é produzida pelo *M. tuberculosis* e se difunde nos meios líquidos de cultura. A melhoria na obtenção da tuberculina resultou em um derivado proteico purificado (PPD). No Brasil, a tuberculina utilizada é o PPD RT23 na dose de 0,1 ml, que contém duas unidades de tuberculina (3).

A reação é lida em 72 horas, com o diâmetro transversal em milímetros de induração. A infecção é demonstrada, através do TT, de 2-12 semanas após o contato (35,38).

### 2.1.6.3 Indicações de tratamento

A ação fundamental é a detecção e o tratamento da ILTB, especialmente entre os contatos intradomiciliares. O Ministério da Saúde destaca outras condições que devem ser consideradas prioritárias no processo de avaliação de contatos e tratamento de ILTB: crianças menores de 5 anos, pessoas portadoras de condições

consideradas de alto risco (transplantados, uso de corticosteroides, insuficiência renal, dentre outras) (3).

Além do resultado do TT, a indicação da quimioprofilaxia depende de três fatores: a idade, a probabilidade de ILTB e o risco de adoecimento (3).

Risco	PT ≥ 5mm	PT ≥ 10mm	Conversão*
Maior (indicado tratamento em qualquer idade)	HIV/aids**	Silicose	Contatos de TB bacillifera
	Contatos adultos*** e contatos menores de dez anos não vacinados com BCG ou vacinados há mais de dois anos****	Contato com menos de 10 anos vacinados com BCG há menos de dois anos	Profissional de saúde
	Uso de inibidores do TNF-α	Neoplasia de cabeça e pescoço	Profissional de laboratório de micobactéria
	Alterações radiológicas fibróticas sugestivas de seqüela de TB	Insuficiência renal em diálise	Trabalhador de sistema prisional
	Transplantados em terapia imunossupressora		Trabalhadores de instituições de longa permanência
Moderado (indicado tratamento em < 65 anos)	Uso de corticosteróides (> 15mg de prednisona por > 1 mês)*	Diabetes <i>mellitus</i>	
MENOR**** (indicado tratamento em < 50 anos)		Baixo peso (< 85% do peso ideal)	
		Tabagistas (≥ 1 maço/dia)	
		Calcificação isolada (sem fibrose) na radiografia	

Notas: \* Conversão do PT - segunda PT com incremento de 10mm em relação à 1ª PT.

\*\* Especificidades na condução do paciente com HIV/aids, ver situações especiais abaixo.

\*\*\* Ver capítulo de controle de contatos.

\*\*\*\* Estas recomendações se aplicam às populações indígenas.

\*\*\*\*\* O PCT deve avaliar a viabilidade operacional para disponibilizar PT a esta população, garantindo, porém, acesso ao tratamento em casos referenciados.

**Quadro 2: Indicações de tratamento ILTB de acordo com a idade, resultado da prova tuberculínica (PT) e risco de adoecimento.** Fonte: Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (PNCT), 2011.

Como vemos, os pacientes que utilizam inibidores TNF-α tem maior risco de desenvolver a doença, tendo o ponto de corte do TT em 5mm. O ponto de corte

habitual de 10mm para a leitura do PPD reativo foi reduzido para 5mm nesses pacientes, com base nas recomendações publicadas pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dos Estados Unidos (38).

#### 2.1.6.4 Tratamento

O tratamento da ILTB constitui-se em medida profilática para evitar o desenvolvimento da TB doença, especialmente nos contatos domiciliares e nos indivíduos com alguma condição especial como, por exemplo, imunossupressão pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) ou pelo uso de alguns medicamentos. O tratamento da ILTB com a Isoniazida (H) reduz em 60% a 90% o risco de adoecimento (3). Esta variação se deve a duração e a adesão ao tratamento.

A dose utilizada é de 5mg/kg a 10 mg/kg de peso até a dose máxima de 300mg/dia por um período mínimo de seis meses (3).

#### **2.1.7 Reativação de tuberculose em pacientes com doenças reumatológicas em uso de imunobiológicos**

A introdução de agentes biológicos, especialmente os bloqueadores do fator de necrose tumoral (anti-TNF), para tratamento de doenças imunomediadas, como a artrite reumatoide (AR), fez ressurgir a questão do risco de desenvolver TB no contexto da imunossupressão (39). De fato, o uso dos agentes anti-TNF pode favorecer a reativação da TB via neutralização do fator de necrose tumoral que protege o hospedeiro contra o Mtb e desempenha um papel fundamental na formação

de granulomas que limitam a extensão da lesão (40,41). A citocina TNF- $\alpha$  é essencial para a formação e manutenção dos granulomas, que são o principal mecanismo do hospedeiro para limitar a propagação da infecção. Vários estudos tem mostrado que o uso de bloqueadores TNF-  $\alpha$  em animais anteriormente infectados com TB podem resultar numa nova reativação. O risco de reativação é maior nos países em desenvolvimento, onde a prevalência da infecção ativa por Mtb é alta, variando entre 5 a 30% (18).

O risco de TB ativa aumenta em pacientes com AR, principalmente como uma consequência da reativação da ILTB (42). Vários estudos têm relatado um risco aumentado de 2 a 10 vezes de desenvolver TB em pacientes com AR não expostos ao anti-TNF e de 2 a 30 vezes nos que utilizam a medicação, quando comparados com a população geral (43,44,45,46,47). A escolha do agente anti-TNF também tem demonstrado influência no risco de desenvolver TB. Estudos prévios tem mostrado que infliximabe e adalimumabe estão associados a uma maior incidência de reativação de TB quando comparados com etanercept (18). Em um estudo o tempo médio para desenvolver TB foi de 6 semanas para infliximabe, 3-8 meses para adalimumabe e 11,2 meses para etanercept (43).

Devido à alta prevalência da doença em nosso meio é recomendada a realização da resposta cutânea ao teste tuberculínico (TT), radiografia de tórax e avaliação da história de contato com TB antes do início da terapia com anti-TNF (48). O ponto de corte de 10 mm para a leitura de TT positivo foi reduzido para 5 mm nesses pacientes com base nas recomendações publicadas pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos Estados Unidos para pacientes imunossuprimidos (49). O tratamento com os agentes biológicos deve ser postergado para após um mês de tratamento com tuberculostáticos na ILTB e após tratamento completo na TB ativa (38).

### 3. JUSTIFICATIVA

A TB é uma das doenças infecciosas mais graves. O Brasil ocupa o 16º lugar entre os 22 países que, em conjunto, respondem por 80% dos casos de TB em todo o mundo, com uma incidência de 30,9 casos / 100.000 habitantes / ano em 2015. Porto Alegre é a segunda capital brasileira com maior número de casos de TB, com incidência de 88,8 casos / 100 mil habitantes e elevado percentual de coinfeção TB-HIV (25,2%).

A maioria das pessoas infectadas com o Mtb é assintomática, uma condição conhecida como ILTB. De acordo com a OMS, cerca de 2-3 bilhões de pessoas no mundo estão infectadas com Mtb, e 5% a 15% dessas pessoas vão progredir de ILTB para doença ativa e sintomática durante a sua vida. A reativação da ILTB corresponde a uma grande proporção dos casos de TB ativa, tornando o diagnóstico e tratamento crucial, especialmente em grupos de alto risco.

A introdução de agentes biológicos, especialmente os bloqueadores do fator de necrose tumoral (anti-TNF), para o tratamento de doenças imunomediadas, como a artrite reumatóide (AR), aumentou o risco de desenvolver TB. Os agentes anti-TNF podem favorecer a reativação da TB através da neutralização do TNF que protege o hospedeiro contra o Mtb e desempenha um papel fundamental na formação do granuloma que limita a extensão da lesão. A maioria dos estudos avaliou pacientes com AR e mostrou que os pacientes que não utilizam anti-TNF têm um risco duas a dez vezes maior de TB e aqueles expostos a drogas anti-TNF têm um risco de TB duas a trinta vezes maior, ambos comparados com a população em geral.

Por estas razões, o rastreio para ILTB é fortemente recomendado antes de iniciar a terapia com agentes anti-TNF. No entanto, o diagnóstico de ILTB é difícil,

particularmente em pacientes que já estão sob medicação imunossupressora (medicamentos anti-reumáticos modificadores de doença e esteroides) propensos a resultados falso-negativos no teste tuberculínico (TT). O objetivo deste estudo foi identificar, em um cenário de alta incidência de TB, a prevalência de TT positivo antes do uso de drogas anti-TNF em pacientes com doenças reumáticas (não apenas AR) e a prevalência de TB durante a terapia anti-TNF.



## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Geral**

Identificar a prevalência de teste tuberculínico (TT) positivo prévio ao uso de imunobiológicos em pacientes reumatológicos.

### **4.2. Específicos:**

4.2.1 Comparar as características clínicas dos pacientes com TT positivo e negativo.

4.2.2 Avaliar a prevalência de TT positivo nos pacientes de acordo com a doença reumatológica (artrite reumatoide, espondiloartropatias, entre outras).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. 2016. Available at: [www.saude.gov](http://www.saude.gov)
2. Nobre CA, Callado MRM, Lima JRC, Gomes KWP, Martiniano GVM, Vieira WP. Tuberculosis infection in rheumatic patients with infliximab therapy :experience with 157 pacientes. *Rheumatol Int* 2012; 32 :2769.
3. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose 2011. Available at: [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)
4. Callado MRM, Lima JRC, Nobre CA, Vieira WP. Baixa prevalência de PPD reativo prévia ao uso de infliximabe : estudo comparativo em população amostral do Hospital Geral de Fortaleza. *Rev Bras Reumatol* 2011;51(1):40-52.
5. Maciel A, Aidé MA. *Prática Pneumológica*. 2º edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.
6. Carvalho RV, Kleijn J, Meijer AH, Verbeek FJ. Modeling innate immune response to early Mycobacterium infection. *Comput Math Methods Med* 2012;2012:790482.
7. World Health . Global tuberculosis report. 2016. Available at: [www.who.int](http://www.who.int)
8. Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul. Tuberculose no Rio Grande do Sul: Relatório Técnico 2014 – 2015. Available at: [www.saude.rs.gov.br](http://www.saude.rs.gov.br)
9. Dalcin PTR, Silva DR. Tuberculose. In: Fochesatto Filho L, Barros E. (Org). *Medicina Interna na Prática Clínica*. 2013, 1ª ed.: p.519-525
10. Philips JA, Rubin EJ. The microbiology, virulence, and immunology of mycobacteria. In: *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw-Hill, 2008. 4th edition. p. 2459-2466.

11. Campos HS. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. Pulmão RJ 2006;15(1):29-35.
12. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, Bossink A. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M.tuberculosis? A TBNET consensus statement. Eur Respir J 2009;33:956-973.
13. Russel DG. Who puts the tubercle in tuberculosis? Nature Reviews Microbiology. 2007; 5: 39–47
14. Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. Annu Rev Immunol 2001;19:93-129.
15. Flores-Batista VC, Boechat N, Lago PM, Lazzarini LC, Pessanha LR, Almeida AS et al . Expression of costimulatory and dendritic cell molecules on lung cells from patients with active tuberculosis. Braz. J. Med. Biol. Res. 2007, 40:1671-1679.
16. Silva JRL. Novos Aspectos da Patogenia da Tuberculose. Pulmao RJ 2012; 21(1):10-14.
17. Harari A, Rozot V, Enders FB, Perreau M, Stalder JM, Nicod LP et al. Dominant TNF- $\alpha$ + Mycobacterium tuberculosis-specific CD4+ T cell responses discriminate between latent infection and active disease. Nat Med 2011;17(3):372-6.
18. Kurt OK, Kurt B, Talay F, Tug T et al. Intermediate to long term follow-up results of INH chemoprophylaxis prior to anti-TNF-alpha therapy in a high-risk area for tuberculosis. The Central European Journal of Medicine 2013; 125:616-20
19. Kaufmann SH, McMichael AJ. Annulling a dangerous liaison: vaccination strategies against AIDS and tuberculosis. Nat Med. 2005; 11(4 Suppl):S33-S44.
20. Russel DG. Who puts the tubercle in tuberculosis? Nature Reviews Microbiology. 2007; 5: 39–47.
21. Comas I, Gagneux S. The past and future of tuberculosis research. PLoS pathogens. 2009; 5.
22. Verner S, Warren RM, Beyers N, Richardson M, Van der spuy GD, Borgdorff MW et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(12):1430-5.

23. Siqueira HR. Enfoque Clínico da Tuberculose Pulmonar. Pulmão RJ 2012; 21(1):15.
24. Zumla A, Raviglione M, Hafner R. Tuberculosis- Review article. The New England Journal of Medicine. 2013; 368-8.
25. Burrell J, Williams CJ, Bain G et al. Tuberculosis a radiologic review. Radiograph.2007; 27(5):1255-73.
26. Pereira CAC, Holanda MA. Medicina Respiratória. São Paulo: Atheneu;2014.
27. Conde MB, Muzy de Souza GR, Mello FCQ.Tuberculose. In: Conde MB, Muzy de Souza GR. Pneumologia e Tisiologia:uma abordagem prática . Rio de Janeiro:Atheneu;2009
28. Shin JA, Chang YS, Kim TH, Kim HJ, Ahn CM, Byun MK. Fiberoptic bronchoscopy for the rapid diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. BMC Infect Dis 2012;12:141
29. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. N Engl J Med. 2010; 363:1005-15.
30. Silva LCC. Conduas em Pneumologia. Ed. Revinter.2001;1: 412-428
31. Smith I. Mycobacterium tuberculosis pathogenesis and molecular determinants of virulence. Clin Microbiol Rev. 2003; 16: 463-96.
32. Kreider ME, Rossman MD. Clinical presentation and treatment of tuberculosis. In: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. New York: McGraw-Hill, 2015. 5th edition. p.2467-2486.
33. Andrews JR, Noubary F, Walensky RP et al. Risk of progression to active tuberculosis following reinfections with Mycobacterium tuberculosis. Clin Infect Dis. 2012; 54: 784-91.
34. Golub J. E. et al. Delayed tuberculosis diagnosis and tuberculosis transmission. Int J Tuberc Lung Dis. 2006;10(1):24-30.
35. Cailleaux-Cezar M . Diagnóstico e Tratamento da Tuberculose Latente. Pulmao RJ 2012;21(1):41-45.

36. Cailleaux-Cezar M, de A Melo D, Xavier GM, de Salles CL, de Mello FC, Ruffino-Netto A, Conde MB. Tuberculosis incidence among contacts of active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009 Feb;13(2):190-5.
37. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2009; 35(10):1018.
38. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Chatham WW, Jain A, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care and Research* 2012 ;64:625-639.
39. Ishiguro T, Takayanagi N, Kagiya N, Sugita Y. Characteristics of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Restropective Single-center Study. *Intern Med* 2014;53:1291-1298.
40. Baronnet L, Barnetche T, Kahn V, Lacoïn C, Richez C, Schaeffer T. Incidence of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. A systematic literature review. *Joint Bone Spine* 2011;78:279-284.
41. Alawneh KM, Ayesh MH, Khasswneh BY, Saadeh SS, Smadi M, Bashaireh K. Anti-TNF therapy in Jordan: a focus on severe infections and tuberculosis. *Biologics: Targets and Therapy* 2014;8:193-198.
42. Kermanac'h NS, Semerano L, Naccache JM, Brauner M, Falgarone G, et al. Screening for latent tuberculosis in anti-TNF candidate patients in a high tuberculosis incidence setting. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:1307-1314.
43. Scrivo R, Armignacco O. Tuberculosis risk and anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis : a critical appraisal of national registry data. *International Journal of Rheumatic Disease* 2014.
44. Askling J, Fored M, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis and Rheumatism* 2005;52:1986-1992.

45. Arkema E, Jonsson J, Baecklund E, Bruchfeld J, Feltelius N, et al. Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments. *Ann Rheum Dis* 2014;0:1-6.
46. Carmona L, Garcia CH, Vadillo C, Pato E, Balsa A, et al .Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis.*The Journal of Rheumatology* 2003;30:7.
47. Seong SS, Choi CB, Woo JH, Bae KW, Joung CL, et al. Incidence of Tuberculosis in Korean Patients with Rheumatoid Arthritis (RA): effects of RA itself and of Tumor Necrosis Factor Blockers. *The Journal of Rheumatology* 2007; 34:4.
48. Callado MRM, Lima JRC, Nobre CA, Vieira WP. Baixa prevalência de PPD reativo prévia ao uso de infliximabe : estudo comparativo em população amostral do Hospital Geral de Fortaleza. *Rev Bras Reumatol* 2011;51(1):40-52.
49. Guidelines for using the Quantiferon-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United states. Available at <http://www.cdc.gov>.

**Title:** Latent tuberculosis infection and tuberculosis in patients with rheumatic diseases under treatment with anti-tumor necrosis factor agents.

**Authors:** Giovana Garziera<sup>1</sup>, Felipe Otesbelgue<sup>2</sup>, Fernanda Luiza Staub<sup>2</sup>, Penélope Esther Palominos<sup>3</sup>, Claiton Viegas Brenol<sup>2,3</sup>, Denise Rossato Silva<sup>1,2,4</sup>.

**Affiliations:**

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas.

<sup>2</sup>Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>3</sup>Rheumatology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>4</sup>Pulmonology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Corresponding author:**

Denise Rossato Silva.

Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2º andar – sala 2050

Porto Alegre, RS CEP 90.035-003

Fone: (51) 3359-8241

## ABSTRACT

**Introduction:** The introduction of biological agents, especially especially the tumor necrosis factor inhibitors (anti-TNF), for the treatment of rheumatic diseases increased the risk of developing tuberculosis (TB). Screening for latent TB infection (LTBI) is strongly recommended before starting therapy with anti-TNF agents. The objective of this study was to identify the prevalence of LTBI and TB among patients with rheumatic diseases on anti-TNF agents. **Methods:** Cross-sectional study. The electronic medical records of all adult patients ( $\geq 18$  years old) undergoing anti-TNF treatment were reviewed. Every patient underwent tuberculin skin test (TST) test before starting anti-TNF treatment. **Results:** In total, 176 patients were included; the mean age was  $51.9 \pm 12.4$  years, 34.7% were males, and 90.9% were white. The underlying diseases were rheumatoid arthritis (RA) in 50.6% (N=89), ankylosing spondylitis (AS) in 27.8% (N=49) and psoriatic arthritis (PsA) in 17.6% (N=31). The prevalence of positive TST was 29.5%. Household contact with TB was significantly associated with a positive TST ( $p=0.020$ ). RA patients had lower TST reactions than AS patients ( $p=0.022$ ). There were six cases of TB (3.4%) diagnosed during anti-TNF therapy. **Conclusions:** We demonstrated a high prevalence of positive TST (29.5%) among patients with rheumatic diseases in a region with high TB prevalence. Our data corroborates the ACR's recommendation that patients who live in high TB incidence settings should be tested annually for LTBI.

**Keywords:** Latent tuberculosis; Tuberculin skin test; Mantoux; Anti-TNF therapy; Mycobacterium tuberculosis; Tumor necrosis factor-alpha; Rheumatoid arthritis.



## INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) is one of the most serious infectious diseases. Brazil is ranked 16<sup>th</sup> among the 22 high-burden countries that collectively account for 80% of TB cases globally, with an incidence of 30.9 cases/100,000 inhabitants/year in 2015 (1;2). Porto Alegre is the second Brazilian capital with the highest number of TB cases, with an incidence of 88.8 cases/100,000 inhabitants, and a high percentage of TB-HIV coinfection rate (25.2%) (1).

Most people infected with *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) bacillus are asymptomatic, a condition known as latent TB infection (LTBI). According to the World Health Organization (WHO), approximately 2–3 billion people in the world are latently infected with Mtb, and 5%–15% of these people will progress from LTBI to active symptomatic disease during their lifetime. Reactivation of *LTBI* accounts for a large proportion of *active TB* incidence, making diagnosis and treatment crucial, especially in high-risk groups (2;3).

The introduction of biological agents, especially the tumor necrosis factor (TNF) inhibitors (anti-TNF), for the treatment of immune-mediated diseases such as rheumatoid arthritis (RA) increased the risk of developing TB (4). Anti-TNF agents may favor the reactivation of TB by neutralizing the TNF that protects the host against Mtb and plays a fundamental role in the formation of granuloma that limit the extent of the lesion (5;6). Most studies evaluated patients with RA and showed that anti-TNF naïve patients have a two- to 10-fold higher risk of TB, and those exposed to anti-TNF drugs have a two- to 30-fold higher risk of TB, both compared with the general population (7-11).

For these reasons, screening for LTBI is strongly recommended before starting therapy with anti-TNF agents (12). However, diagnosis of LTBI is difficult, particularly in patients already on immunosuppressive medications (disease modifying antirheumatic drugs [DMARDs] and steroids) that are prone to false-negative tuberculin skin-test (TST) results (13). The objective of this study was to identify, in a high TB incidence setting, the prevalence of positive TST before the use of anti-TNF drugs in patients with rheumatic diseases (not only RA), and the prevalence of TB during anti-TNF therapy.

## METHODS

### STUDY DESIGN AND LOCATION

We conducted a cross-sectional study with retrospective data collection in the outpatient department of Rheumatology at a general, tertiary care, university-affiliated hospital (Hospital de Clínicas de Porto Alegre [HCPA]). This hospital is located in the city of Porto Alegre, Rio Grande do Sul State, in southern Brazil. The study was approved by the Ethics Committee at HCPA in March 20<sup>th</sup>, 2015 (number 15-0136).

### PATIENTS AND DATA COLLECTION

The electronic medical records of all adult patients ( $\geq 18$  years old) undergoing anti-TNF treatment at the Infusion Center of the HCPA were reviewed. A standardized form was completed for each patient, with the following information: demographic data, underlying disease for which the anti-TNF was prescribed, disease duration, disease activity scores (28 Joints Disease Activity Score [DAS 28] for RA and psoriatic arthritis (PsA) patients, and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI], the type of anti-TNF agent used, concomitant immunosuppressant medications, and the TST results.

Every patient underwent TST test before starting anti-TNF treatment. TST was performed by intradermal injection on the flexor aspect of forearm of 0.1 mL (2 IU) of standard preparation of PPD RT-23 (Statens Serum Institut - Copenhagen, Denmark) (Mantoux method). Induration was measured 72 h after the injection and considered

positive if  $\geq 5$  mm. All patients were examined clinically, subjected to chest X-ray and had a sample of sputum collected for AFB smears to exclude active TB (12).

## STATISTICAL ANALYSIS

Data analysis was performed using IBM SPSS Statistics for Windows, version 22.0 (Armonk, NY, IBM Corp). Data were presented as number of cases, mean  $\pm$  standard deviation (SD), or median with interquartile range (IQR). Categorical comparisons were performed by chi-square test using Yates's correction if indicated or by Fisher's exact test. Continuous variables were compared using the *t*-test or Wilcoxon test. A two-sided *p* value  $< 0.05$  was considered significant for all analyses. Sample size calculation was based on the prevalence of positive TST in patients with rheumatic diseases in a study conducted in Brazil: 13.4% (14). Considering the amplitude of the confidence interval of 0.10 and a 95% confidence level, we estimated a sample size of 174 patients.

## RESULTS

In total, 176 patients were treated with anti-TNF drugs from 2007 to 2015 and were included in the study. The characteristics of the study population are shown in Table 1. The mean age was  $51.9 \pm 12.4$  years, 34.7% were males, and 90.9% were white. The most common underlying diseases were: RA in 50.6% (N=89), AS in 27.8% (N=49) and PsA in 17.6% (N=31). The remaining patients were diagnosed with juvenile idiopathic arthritis (1.1%, N=2), enteropathic spondyloarthritis (1.1%, N=2), juvenile RA (0.6%, N=1), Behçet disease (0.6%, N=1), and granulomatosis with polyangiitis (0.6%, N=1). DAS28 was  $5.2 \pm 1.1$  for RA patients and  $4.4 \pm 1.7$  for PsA patients, and BASDAI was  $6.3 \pm 2.5$ .

Fifty-two (29.5%) patients were TST-positive. Conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs) were used in 79.5% (N=140) patients. Steroids were used in 46.6% (N=82) patients, and the mean dose of oral prednisone at the time of TST was  $12.2 \pm 8.4$  mg/day. Anti-TNF agents started after TST were: infliximab (22.7%, N=40), adalimumab (48.9%, N=86), etanercept (27.3%, N=48), and golimumab (1.1%, N=2).

Table 2 shows the comparison between patients with positive and negative TST. Household contact with TB was significantly associated with a positive TST ( $p=0.020$ ). The use of corticosteroids did not differ between positive and negative TST patients ( $p=0.217$ ). Indeed, corticosteroid dose was not correlated with TST result ( $r=0.032$ ;

$p=0.737$ ). In addition, comparing TST reactivity among rheumatic diseases, we found that RA patients had lower reactions than AS patients (0 mm [IQR: 0-5 mm] vs 0 mm [IQR: 0-10.5 mm];  $p=0.022$ ), and AS patients had similar reactions to PsA patients (0 mm [IQR: 0-10.5 mm] vs 0 mm [IQR: 0-9 mm];  $p=0.206$ ).

There were six cases (3.4%) of TB diagnosed during anti-TNF therapy (Table 3). Three patients in RA and three in AS groups. Adalimumab was used in three cases, etanercept in two, and infliximab in one case. Three patients had negative TST before anti-TNF therapy, and two of them were in use of corticosteroid. Only one patient out of three with positive TST before anti-TNF therapy was treated for LTBI. TB was diagnosed after  $15.8 \pm 6.6$  months after start of anti-TNF therapy.

**Table 1. Patients' characteristics.**

<b>Characteristics</b>	<b>n=176</b>
Male sex, n (%)	61 (34.7)
Age (years), mean $\pm$ SD	51.9 $\pm$ 12.4
White race, n (%)	160 (90.9)
Current smoking, n (%)	30 (17.0)
Rheumatic diseases, n (%)	
Rheumatoid arthritis	89 (50.6)
Ankylosing spondylitis	49 (27.8)
Psoriatic arthritis	31 (17.6)
Other	7 (4.0)
Disease duration (years), mean $\pm$ SD	13.8 $\pm$ 8.2
Previous TB, n (%)	8 (4.5)
Household contact with TB, n (%)	9 (5.1)
Anti-TNF therapy, n (%)	
Adalimumab	86 (48.9)
Etanercept	48 (27.3)
Infliximab	40 (22.7)
Golimumab	2 (1.1)
Concomitant therapy, n (%)	
Corticosteroid	82 (46.6)
csDMARDs	140 (79.5)
Methotrexate	102 (79.5)
Sulfasalazine	27 (15.3)
Leflunomide	23 (13.1)
Azathioprine	3 (1.7)
Hydroxychloroquine	2 (1.1)
Cyclosporine	1 (0.6)
Positive TST before anti-TNF therapy, n (%)	52 (29.5)

Corticosteroid dose at the moment of TST, mg/day, mean  $\pm$  SD12.2  $\pm$  8.4

SD: standard deviation; TB: tuberculosis; TNF: tumor necrosis factor; csDMARDs: conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs; TST: tuberculin skin test.

**Table 2. Comparison between patients with positive and negative TST.**

Characteristics	Positive TST n=52	Negative TST n=124	p value
Male sex, n (%)	24 (46.2)	37 (29.8)	0.057
Age (years), mean $\pm$ SD	52.3 $\pm$ 10.8	51.7 $\pm$ 13.1	0.314
White race, n (%)	47 (90.4)	113 (91.1)	0.999
Current smoking, n (%)	11 (21.2)	19 (15.3)	0.472
Rheumatic diseases, n (%)			
Rheumatoid arthritis	23 (44.2)	66 (53.2)	0.356
Ankylosing spondylitis	20 (38.5)	29 (23.4)	0.064
Psoriatic arthritis	9 (17.3)	22 (17.7)	0.999
Disease duration (years), mean $\pm$ SD	13.1 $\pm$ 6.9	14.2 $\pm$ 8.6	0.422
Previous TB, n (%)	5 (9.6)	3 (2.4)	0.050
Household contact with TB, n (%)	6 (11.5)	3 (2.4)	0.020
Chest X-ray suggestive of TB sequelae	5 (9.6)	14 (11.3)	0.952
Concomitant therapy, n (%)			
Corticosteroid	20 (38.5)	62 (50.0)	0.217
csDMARDs	40 (76.9)	100 (80.6)	0.724
Methotrexate	31 (59.6)	71 (57.3)	0.903
Sulfasalazine	8 (15.4)	19 (15.3)	0.999
Leflunomide	7 (13.5)	16 (12.9)	0.999
Azathioprine	0 (0)	3 (2.4)	0.556
Hydroxychloroquine	0 (0)	2 (1.6)	0.999
Cyclosporine	1 (1.9)	0 (0)	0.295
Corticosteroid dose at the moment of TST, mg/day, mean $\pm$ SD	11.9 $\pm$ 6.6	12.3 $\pm$ 8.9	0.869
Corticosteroid $\geq$ 15 mg/day at the moment of TST, n (%)	9 (32.1)	28 (32.6)	0.999

SD: standard deviation; TB: tuberculosis; csDMARDs: conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs; TST: tuberculin skin test.





**Table 3. Characteristics of TB cases diagnosed during anti-TNF therapy.**

<b>Case number</b>	<b>Rheumatic diseases</b>	<b>Anti-TNF drug used</b>	<b>Previous TB</b>	<b>Household contact with TB</b>	<b>TST before anti-TNF therapy</b>	<b>LTBI treatment</b>	<b>Corticosteroid concomitant</b>	<b>csDMARD concomitant</b>
<b>1</b>	RA	Infliximab	No	No	8	Yes	No	Yes (LEF)
<b>2</b>	RA	Etanercept	No	No	0	No	Yes	Yes (LEF)
<b>3</b>	RA	Adalimumab	No	No	0	No	Yes	Yes (LEF)
<b>4</b>	AS	Adalimumab	No	No	8	No	No	Yes (MTX)
<b>5</b>	AS	Etanercept	Yes	No	17	No	No	No
<b>6</b>	AS	Adalimumab	No	No	0	No	No	Yes (MTX+SSZ)

TB: tuberculosis; TNF: tumor necrosis factor; RA: rheumatoid arthritis; AS: ankylosing spondylitis; TST: tuberculin skin test; LTBI: latent tuberculosis infection; csDMARDs: conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs; LEF: leflunomide; MTX: methotrexate; SSZ: sulfasalazine.

## DISCUSSION

In this retrospective study, we demonstrated a high prevalence of positive TST among patients with rheumatic diseases in a region with high TB prevalence. Household contact with TB was significantly associated with a positive TST. We also found that RA patients had lower TST reactions than AS patients, and these patients had similar TST reactions as compared to PsA patients. In addition, there were six cases of TB diagnosed during anti-TNF therapy.

In our study, 29.5% of patients with rheumatic diseases were found to be positive for TST. This prevalence is similar to that found in previous studies conducted in Brazil (27.0%) (15) and Peru (29.0%) (13). Lower prevalence of positive TST were described by other studies conducted in Brazil (13.4%) (14) and in India (20.4%) (16). On the other hand, 47.2% of patients with inflammatory rheumatic diseases, in the district of seine-Saint-Denis, France, were TST-positive (17). These divergent results among studies could be explained by differences in patient selection (which rheumatic diseases were included) or concomitant medication use, especially corticosteroids.

We demonstrated that RA patients had lower TST reactions in comparison with AS patients. In fact, lower rates of TST positivity have been described in RA patients, and may be attributable to a defect in cellular immunity (18-23). In a case-control study (24) conducted in Turkey, the frequency of TST positivity in RA (29.8%) patients was lower than in patients with AS (65.9%). In another study (25), also conducted in Brazil, the prevalence of positive TST was higher in control group (33.3%) as compared to RA patients (14.6%) ( $p=0.034$ ).

Despite the anergy of RA patients to TST, we can infer that medication use could also affect TST positivity. In the present study, TST positive patients had a lower

intake of corticosteroids than TST negative patients (38.5% vs 50.0%), although this difference was not statistically significant. Agarwal et al (16) showed that TST positivity was not affected by MTX intake, however it was significantly lower in patients with recent corticosteroid intake, in comparison to patients without any corticosteroid intake within 3 months. False negative TST results may be caused by corticosteroids doses >15 mg of prednisone or its equivalent. Nevertheless, we found no differences on the frequency of corticosteroids doses higher than 15 mg between TST positive and negative patients, which could be the consequence of a small sample size.

We did not collect data on BCG vaccination because this is routine in Brazil shortly after birth, and vaccination coverage is estimated to be approximately 99% (26). Additionally, previous studies have demonstrated that BCG vaccination status showed no association with TST results (17;27). Indeed, the effect of neonatal BCG on TST gradually declines over the first 7 years of life (28), and BCG vaccination status had no significant influence on the TST response after 10 years (29). In endemic countries, TST positivity reflects most probably a high prevalence of LTBI rather than a result of the BCG vaccination (28;29). In fact, we demonstrated that household contact with TB was significantly associated with a positive TST. Furthermore, we did not use interferon gamma release assay (IGRA) in routine LTBI screening. However, the use of IGRAs in place of TST, because of the concern about TST specificity in BCG vaccinated individuals, may not be suitable in populations with high LTBI prevalence (30).

There were six cases of TB diagnosed during anti-TNF therapy in the present study. In two cases, the patients did not follow the recommendation for LTBI treatment. Nevertheless, in the other 4 cases patients developed TB during anti-TNF therapy, despite appropriate screening and treatment (when indicated) for LTBI. TB cases during anti-TNF treatment have been described (31-34), and are a consequence of new

infection or reactivation of LTBI not diagnosed during screening (due to false-negative TST). Three patients in our study had negative TST at baseline, and two of them were in use of corticosteroid. We could infer that these are false-negative TST, however, in a study (31) conducted in Taiwan, an also highly endemic area, there were six cases of TB among 150 patients with negative baseline screening with both TST and quantiferon (QFT-GIT) assays. Moreover, the patients in the present study developed TB after a mean time of 15.8 months of treatment, indicating that they were most likely newly acquired infections. This brings up the question of need of TST repetition during anti-TNF treatment. Although the American College of Rheumatology (ACR) recommends that LTBI screening should be performed annually (12), the Manual of Recommendations for the Control of TB in Brazil does not suggest re-screening for these patients on anti-TNF treatment (35).

This study has some limitations that we have to take into account. First, we recruited patients from a single hospital. However, we believe the results may apply to other settings, especially endemic TB areas. Second, this was a retrospective study, but the information we obtained retrospectively from chart review was as complete as if it was collected prospectively. In addition, we probably could not demonstrate some differences between TST positive and negative groups due to small sample size. In spite of these concerns, the knowledge of the prevalence of positive TST before the use of anti-TNF drugs in patients with rheumatic diseases, and the number and characteristics of patients who developed TB during treatment is important to define the best approach for LTBI screening in those patients from populations with high TB incidence.

In summary, we found that 29.5% of patients with rheumatic diseases in an endemic TB region had a positive TST. We also demonstrated that household contact with TB was significantly associated with a positive TST, and RA patients had lower

TST reactions in comparison with AS patients. Additionally, 3.4% of patients developed TB during anti-TNF therapy. Our data corroborates the ACR's recommendation that patients who live in high TB incidence settings should be tested annually for LTBI.

## REFERENCES

1. Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. 2016. Available at: [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br).
2. World Health Organization. Global tuberculosis report. 2016. Available at: [www.who.int](http://www.who.int).
3. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D *et al.*: LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009, 33: 956-973.
4. Ishiguro T, Takayanagi N, Kagiya N, Yanagisawa T, Sugita Y: Characteristics of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective single-center study. *Intern Med* 2014, 53: 1291-1298.
5. Alawneh KM, Ayesh MH, Khassawneh BY, Saadeh SS, Smadi M, Bashairah K: Anti-TNF therapy in Jordan: a focus on severe infections and tuberculosis. *Biologics* 2014, 8: 193-198.
6. Baronnet L, Barnetche T, Kahn V, Lacoïn C, Richez C, Schaeffer T: Incidence of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. A systematic literature review. *Joint Bone Spine* 2011, 78: 279-284.
7. Arkema EV, Jonsson J, Baecklund E, Bruchfeld J, Feltelius N, Askling J: Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments? *Ann Rheum Dis* 2015, 74: 1212-1217.
8. Askling J, Fored M, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, *et al.* Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor

- necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis and Rheumatism* 2005, 52: 1986-1992.
9. Carmona L, Hernandez-Garcia C, Vadillo C, Pato E, Balsa A, Gonzalez-Alvaro I *et al.*: Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003, 30: 1436-1439.
  10. Scrivo R, Armignacco O: Tuberculosis risk and anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis: a critical appraisal of national registry data. *Int J Rheum Dis* 2014, 17: 716-724.
  11. Seong SS, Choi CB, Woo JH, Bae KW, Joung CL, Uhm WS *et al.*: Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2007, 34: 706-711.
  12. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM *et al.*: 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken )* 2012, 64: 625-639.
  13. Ponce de LD, Acevedo-Vasquez E, Sanchez-Torres A, Cucho M, Alfaro J, Perich R *et al.*: Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis* 2005, 64: 1360-1361.
  14. Callado MR, Lima JR, Nobre CA, Vieira WP: Low prevalence of reactive PPD prior to infliximab use: comparative study on a population sample of Hospital Geral de Fortaleza. *Rev Bras Reumatol* 2011, 51: 40-52.



15. Bonfiglioli KR, Ribeiro AC, Moraes JC, Saad CG, Souza FH, Calich AL *et al.*: LTBI screening in rheumatoid arthritis patients prior to anti-TNF treatment in an endemic area. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014, 18: 905-911.
16. Agarwal S, Das SK, Agarwal GG, Srivastava R: Steroids Decrease Prevalence of Positive Tuberculin Skin Test in Rheumatoid Arthritis: Implications on Anti-TNF Therapies. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2014, 2014: 430134.
17. Saidenberg-Kermanac'h N, Semerano L, Naccache JM, Brauner M, Falgarone G, Dumont-Fischer D *et al.*: Screening for latent tuberculosis in anti-TNF-alpha candidate patients in a high tuberculosis incidence setting. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012, 16: 1307-1314.
18. Bartalesi F, Goletti D, Spinicci M, Cavallo A, Attala L, Mencarini J *et al.*: Serial QuantiFERON TB-gold in-tube testing during LTBI therapy in candidates for TNFi treatment. *J Infect* 2013, 66: 346-356.
19. 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: 430-434.
20. Kim JH, Cho SK, Han M, Choi CB, Kim TH, Jun JB *et al.*: Factors influencing discrepancies between the QuantiFERON-TB gold in tube test and the tuberculin skin test in Korean patients with rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2013, 42: 424-432.
21. Laurindo IM, Seiscento M, Bombardia Sea (Eds): Diagnosis of latent tuberculosis in rheumatoid arthritis (RA) patients: tuberculin test (PPD) assessment. In *Ann Rheum Dis* 2004, 63: 179.

22. Paimela L, Johansson-Stephansson EA, Koskimies S, Leirisalo-Repo M: Depressed cutaneous cell-mediated immunity in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1990, 8: 433-437.
23. Panayi GS, Corrigan VM, Pitzalis C: Pathogenesis of rheumatoid arthritis. The role of T cells and other beasts. *Rheum Dis Clin North Am* 2001, 27: 317-334.
24. Koker IH, Pamuk ON, Karlikaya C, Tuncbilek N, Cakir N: A low prevalence of purified protein derivative test positivity in Turkish patients with rheumatoid arthritis. Association with clinical features and HRCT findings. *Clin Exp Rheumatol* 2007, 25: 54-59.
25. Marques CDL, Duarte ALBP, Lorena VMB, 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: 121-125.
26. WHO-UNICEF. Estimates of BCG coverage (1980–2008) . Available at: [www.who.int/immunization\\_monitoring/en/globalsummary/timeseries/tswucove ragebg.htm](http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/timeseries/tswucove ragebg.htm).
27. Fuchs I, Avnon L, Freud T, Abu-Shakra M: Repeated tuberculin skin testing following therapy with TNF-alpha inhibitors. *Clin Rheumatol* 2009, 28: 167-172.
28. Chan PC, Chang LY, Wu YC, Lu CY, Kuo HS, Lee CY et al.: Age-specific cut-offs for the tuberculin skin test to detect latent tuberculosis in BCG-vaccinated children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008, 12: 1401-1406.
29. Araujo Z, de Waard JH, de Larrea CF, Borges R, Convit J: The effect of Bacille Calmette-Guerin vaccine on tuberculin reactivity in indigenous children from communities with high prevalence of tuberculosis. *Vaccine* 2008, 26: 5575-5581.

30. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J *et al.*: Predictive value of interferon-gamma release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012, 12: 45-55.
31. Chen DY, Shen GH, Chen YM, Chen HH, Hsieh CW, Lan JL: Biphasic emergence of active tuberculosis in rheumatoid arthritis patients receiving TNFalpha inhibitors: the utility of IFNgamma assay. *Ann Rheum Dis* 2012, 71: 231-237.
32. Hsia EC, Cush JJ, Matteson EL, Beutler A, Doyle MK, Hsu B *et al.*: Comprehensive tuberculosis screening program in patients with inflammatory arthritides treated with golimumab, a human anti-tumor necrosis factor antibody, in Phase III clinical trials. *Arthritis Care Res (Hoboken )* 2013, 65: 309-313.
33. Raval A, Akhavan-Toyserkani G, Brinker A, Avigan M: Brief communication: characteristics of spontaneous cases of tuberculosis associated with infliximab. *Ann Intern Med* 2007, 147: 699-702.
34. Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P *et al.*: The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006, 54: 1075-1086.
35. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose 2011. Available at: [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)

## 6. CONCLUSÕES

Devido à alta prevalência de TB em nosso meio, a prevenção da infecção primária ou reativação da ILTB nos candidatos ao uso de anti-TNF segue as recomendações do CDC americano ( $TT \geq 5\text{mm}$ ). Questiona-se que a profilaxia a partir desta induração no Brasil poderia levar ao excesso de tratamento profilático para TB. Em nosso estudo a prevalência de TT reator prévio ao uso de imunobiológico foi de 29,5%, semelhante a outros estudos realizados em outras regiões do país e América Latina. Demonstrou-se também que o contato domiciliar com TB estava significativamente associado a um TT positivo, e os pacientes com artrite reumatoide apresentaram menor reação no TT em comparação aos pacientes com espondilite anquilosante. Além disso, 3,4% dos doentes desenvolveram TB durante a terapêutica anti-TNF.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conhecimento da prevalência de TT positivo antes do uso de drogas anti-TNF em pacientes com doenças reumatológicas, e do número e características dos pacientes que desenvolveram TB durante o tratamento é importante para definir a melhor abordagem para o rastreamento da ILTB em pacientes de populações com elevada incidência de TB. Nossos dados corroboram a recomendação do ACR de que pacientes que vivem em locais com alta incidência de TB devem ser testados anualmente para ILTB.

