



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

DIANA MARIA DE ALMEIDA LOPES

AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE EM PACIENTES
COM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS IMUNOMEDIADAS SUBMETIDOS À
TERAPIA IMUNOBiolÓGICA: SEGUIMENTO DE 4 ANOS, EM ÁREA ENDÊMICA.

FORTALEZA

2015

DIANA MARIA DE ALMEIDA LOPES

**AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE EM PACIENTES
COM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS IMUNOMEDIADAS SUBMETIDOS À
TERAPIA IMUNOBIOLÓGICA: SEGUIMENTO DE 4 ANOS, EM ÁREA ENDÊMICA.**

Tese de doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará para obtenção do Título de Doutor em Farmacologia.

**ORIENTADORA: PROFA. DRA. HELENA
SERRA AZUL MONTEIRO**

**CO-ORIENTADORA: PROFA. DRA.
VALERIA GOES FERREIRA PINHEIRO**

FORTALEZA

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

L851a Lopes, Diana Maria de Almeida.
Avaliação do tratamento da tuberculose latente em pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas submetidos à terapia imunobiológica: seguimento de 4 anos, em área endêmica/
Diana Maria de Almeida Lopes. – Fortaleza, 2015.
174f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2015.

Orientação: Profª. Dra. Helena Serra Azul Monteiro.

Coorientação: Profª. Dra. Valéria Goes Ferreira Pinheiro.

1. Tuberculose. 2. Prevenção de Doenças. 3. Controle. 4. Antituberculosos. 5. Terapia Biológica.
I. Título.

CDD 616.995

DIANA MARIA DE ALMEIDA LOPES

Avaliação do tratamento da tuberculose latente em pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas submetidos à terapia imunobiológica: seguimento de 4 anos, em área endêmica.

Tese de doutorado em Farmacologia submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do título de doutor em Farmacologia.

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Helena Serra Azul Monteiro
Universidade Federal do Ceará (UFC)
(Orientadora)

Profa. Dra. Valéria Goes Ferreira Pinheiro
Universidade Federal do Ceará (UFC)
(Co-orientadora)

Profa. Dra. Mônica Cardoso Façanha
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Ana Maria Sampaio Assreuy
Universidade Estadual do Ceará (UECE)

Profa. Dra. Arlândia Cristina Lima Nobre de Moraes
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Dedico o meu trabalho...

À Deus por estar presente em minha vida me iluminando em todos os momentos.

Aos meus pais, e a minha irmã Mônica Lopes pelo eterno orgulho na minha caminhada como farmacêutica.

In Memoriam: Nilo Sérgio Rodrigues Barros, meu amigo, e João Vitor Lopes Rodrigues, meu sobrinho.

*Vocês partiram subitamente,
não foi possível despedir-me,*

*Escorreram rapidamente como pétalas ao vento,
As pétalas partiram, mas deixaram um jardim de flores a serem cultivadas,
Despediram-se da vida sem olhar para trás, sem saber que a seiva da vida
continua,*

*Suas inesquecíveis lembranças são seiva, o que foi pétala agora é flor, o
que foi flor agora é vida,*

*E o que foi vida agora é flor, um ciclo infinito de vida e amor,
Que essas flores continuem a florescer em outros espaços, por vários
mundos, em outras vidas.*

Poesia: Diana A. Lopes.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e familiares, com carinho.

À minha querida irmã, **Mônica Maria de Almeida Lopes**, que me deu apoio irrestrito e coragem nas horas difíceis.

A minha orientadora **Profa. Dra. Helena Serra Azul Monteiro**, pois tive o privilégio de tê-la como orientadora, uma pessoa sensível e dedicada, contribuindo desde o projeto do mestrado até a defesa dessa tese, colaborando com um tema absolutamente importante para a farmacologia clínica, “tuberculose”, e por ter me permitido trilhar os meus próprios caminhos no decorrer do doutorado.

A minha co-orientadora, **Profa. Dra. Valéria Goes Ferreira Pinheiro** pela dedicação e entusiasmo na elaboração dessa pesquisa, no qual esteve sempre à disposição desde que ingressei no mestrado até a conclusão dessa tese, depositando em mim toda confiança, sempre contribuindo com propostas objetivas, e muito envolvida na realização dessa pesquisa. Minha eterna gratidão.

A **Profa. Dra. Ana Maria Sampaio Assreuy**, a **Profa. Dra. Mônica Cardoso Façanha** e a **Profa. Dra. Arlândia Cristina Lima Nobre de Moraes** pela disponibilidade e atenção dispensada com que atenderam ao convite de compor a banca examinadora.

A **Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes** pelas excelentes sugestões durante o processo de qualificação do doutorado.

A **Profa. Dra. Elcineide Soares de Castro** pelo apoio e colaboração na fase final de elaboração da tese.

Aos profissionais do ambulatório de Tisiologia do HUWC/UFC, sempre atenciosos e dedicados, e a todos os pacientes, que voluntariamente contribuíram para a realização dessa pesquisa.

À Coordenação e aos Professores da Pós-graduação em Farmacologia por oportunizar e desafiar os doutorandos a compreenderem o universo da farmacologia para o desenvolvimento docente e profissional.

À **Célia Araújo de Carvalho** secretária executiva do programa de pós-graduação em farmacologia pela dedicação prestada aos mestrandos e doutorandos.

“Ao conhecimento dos homens pertence à virtude dos medicamentos e o Altíssimo lhes deu ciência para ser por eles honrado em suas maravilhas. Desse modo, o farmacêutico promove a cura e mitiga a dor, faz perfumes e compõe unguentos agradáveis e o seu trabalho não terá fim”.

(Eclesiástico 38:4-7)

*De tudo ficaram três coisas:
A certeza de que estamos apenas começando;
A certeza de que é preciso continuar;
A certeza de que seremos interrompidos antes de terminar;
Fazer da interrupção um caminho novo;
Da queda um passo novo na dança;
Do medo, uma escada;
Do sonho uma ponte;
Da procura, um encontro;
O homem é o tamanho do seu sonho.
“Fernando Pessoa.”*

RESUMO

LOPES, D. M. A. **Avaliação do tratamento da tuberculose latente em pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas submetidos à terapia imunobiológica: seguimento de 4 anos, em área endêmica.** Tese (Doutorado em Farmacologia)–Universidade Federal do Ceará (UFC). Fortaleza - Ceará, 2015. Páginas: 174.

INTRODUÇÃO: A tuberculose latente (TBL) é caracterizada pela infecção, ou seja, presença do *M. tuberculosis* no organismo, sem evidência clínica da doença. Aproximadamente 90-95% dos indivíduos infectados são capazes de desenvolver e manter uma resposta imunitária que impede a progressão da TBL para TB doença. No entanto, algumas situações clínicas atuam como fatores de risco para o desencadeamento da tuberculose doença, inclusive, os pacientes portadores de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas, em uso de agentes imunobiológicos. **OBJETIVO:** Avaliar a segurança e a efetividade do tratamento com isoniazida na tuberculose latente em pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas recebendo agentes imunobiológicos. **MÉTODO:** Estudo de coorte prospectivo, envolvendo 101 indivíduos com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas candidatos ao uso de agentes imunobiológicos com rastreamento positivo para tuberculose latente e indicação de tratamento profilático com isoniazida, selecionados no momento zero e acompanhados por um período de quatro anos (2011-2015). Antes do início do uso dos agentes imunobiológicos, realizou-se rastreamento para TBL através do teste tuberculínico (TT), radiografia de tórax (RX) e avaliação dos aspectos clínicos para TB. **RESULTADOS:** Foram avaliados 101 pacientes, majoritariamente mulheres 54,46% (55/101). A média de idade dos pacientes foi de 49,62±1,40, sendo considerada a faixa etária prevalente de 40 a 59 anos, representando 51,49%. As doenças reumatológicas foram prevalentes em 83,17% (84/101). E, 78,22% (79/101) foram tratados com agentes imunobiológicos. O ponto de corte do TT para considerar o rastreamento positivo da TBL foi definido em ≥ 5 mm. O diâmetro da endureção do TT variou de 5 a 40 mm, com média de 12,059±0,595 e mediana igual a 11 mm. A maioria dos pacientes 52,48% apresentou forte reação ao TT, com medidas superiores a 10 mm. Observou-se que o relato de exposição à TB foi considerado elevado, em 38,61%. O RX de tórax alterado por imagens compatíveis com infecção latente foi observado em 35,64%. Em relação ao tratamento profilático, o esquema terapêutico com isoniazida, por 6 seis meses, obteve percentual de 90,09% (91/101) ou excepcionalmente por 9 meses, com percentual de 9,90% (10/101). A adesão foi alta independente do período do tratamento, 94,50% (86/101) no caso de 6 meses e 100,0% no caso de 9 meses, e a conclusão foi de 95,05% (96/101). A interrupção devido a um efeito adverso ocorreu em apenas (4/101) 3,96%. O abandono foi observado em 0,99% (1/101) dos pacientes. Ressalta-se que em, 83,17% (84/101) não houve quaisquer tipo de efeito adverso a isoniazida, e destes 98,81% (83/84) completaram o tratamento profilático. Assim, infere-se dos resultados que a relação entre o não surgimento do efeito adverso e a conclusão do tratamento profilático foi estatisticamente significativa, $p < 0,002$. Os efeitos adversos temporários associados ao tratamento profilático foram observados, em apenas 16,83% (17/101). No entanto, 76,47% (13/17) conseguiram concluir o tratamento profilático, o restante, 3,96% (4/101), descontinuou o tratamento profilático, 02 por intolerância medicamentosa e 02 por hepatotoxicidade. Entretanto, apenas 2,97%

(3/101) apresentaram hepatotoxicidade, e destes somente dois não concluíram o tratamento, sendo estatisticamente significativo, $p < 0,001$. **CONCLUSÃO:** O uso da isoniazida por um período de 6 meses, mostrou-se seguro e efetivo. O perfil de segurança apresentado pela INH quanto à tolerância e a possibilidade de redução do risco de adoecimento da Tuberculose, na ordem de 60% a 90% em usuários de agentes imunobiológicos, devido ao tratamento profilático em candidatos ao uso de agentes imunobiológicos, exige vigilância rigorosa e contínua sobre sinais que indiquem o surgimento de processos infecciosos, especificamente, casos suspeitos de TB.

Palavras-chave: Tuberculose. Prevenção de Doenças. Controle. Antituberculosos. Terapia Biológica.

ABSTRACT

LOPES, D.M.A. **Evaluation of treatment of latent tuberculosis in patients with Immunity-mediated chronic inflammatory diseases submitted to the immunobiological therapy: follow-up of 4 years in an endemic area.** Thesis (Doctorate in Pharmacology) - Federal University of Ceará (UFC). Fortaleza - Ceará, 2015.

INTRODUCTION: Latent TB (LTB) is the presence of *M. tuberculosis* in the organism without clinical evidence of disease. Approximately 90-95% of infected individuals are capable of triggering an immune response that prevents the progression of LTB for TB disease. However, some clinical situations can act as risk factors for the onset of tuberculosis, including patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases, in use of biological agents. **OBJECTIVE:** To evaluate the safety and effectiveness of treatment with isoniazid in latent tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory disease receiving biological agents. **METHODS:** A prospective cohort study involving 101 patients with diseases chronic immune-mediated inflammatory and candidates to the use of biological agents with positive screening for latent TB and prophylactic treatment with isoniazid, selected at time zero and followed for a period of four years (2011- 2015). Before the use of biological agents, it was done a screening for TBL using the tuberculin skin test (TST), chest radiography (RX) and evaluation of clinical TB. **RESULTS:** This study we found the majority of the patients were females 54.46% (55/101). The average age of the patients was 49.62 ± 1.40 , being considered the most prevalent age group 40-59 years, representing 51.49%. The rheumatic diseases were prevalent in 83.17% (84/101). And, 78.22% (79/101) were treated with biological agents. In the diagnosis of latent tuberculosis, exposure to disease TB was considered high, at 38.61% of screened patients and the chest radiography changed by images compatible with latent infection was observed in 35.64%. The cut point of the TT for considering the positive screening of TBL was set at ≥ 5 mm. Thus, the diameter of induration of the TT ranged from 5 to 40 mm with an average of 12.059 ± 0.595 and median of 11 mm. Most patients 52.48% presented a strong reaction to the TT, with measures greater than 10 mm. With respect to prophylactic treatment, was used isoniazid, in a period of 6 six months, with percentage of 90.09% (91/101) or, exceptionally, for 9 months, with a percentage of 9.90% (10/101). The adherence was high regardless of the period of treatment, 94.50% (86/101) to 6 months and 100.0% for 9 months, so that conclusion was 95.05% (96/101). The discontinuation due to an adverse event occurred in only (4/101) 3.96%, it was observed the abandonment in 0.99% (1/101) of the patients. It is relevant to mention that in 83.17% (84/101) there was any type of adverse effect to INH, of these (83/84) 98.81% completed the prophylactic treatment. Thus, it appears from the results that the relationship between the non-appearance of adverse effects, and the prophylactic treatment in relation to completion was statistically significant, with $p < 0,002$. The associated temporary adverse effects with the prophylactic treatment were observed in only (17/101) 16.83%. However, 76.47% (13/17) were able to complete the prophylactic treatment, the remaining (4/101) 3.96% discontinued the prophylactic treatment, two because of the drug intolerance, and two due of the symptomatic liver toxicity. However, only 2.97% (3/101) experienced hepatotoxicity, and of these, two patients did not completed treatment, it was statistically significant, $p < 0,001$. **CONCLUSION:** The use of isoniazid, for a period of 6 months showed to be safe and

effective. The safety profile presented by INH in relation the tolerance and the possible reduction of risk of disease TB, on the order of 60% to 90% by users of the biological agents, the prophylactic treatment in candidates for use of biological agents, require continuous surveillance, what should be maintained, because of the signs indicating the emergence of infectious processes, specifically, suspected cases of TB.

Key words: Tuberculosis. Disease Prevention. Antitubercular Agents. Biological Therapy.

LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1. Incidência estimada de tuberculose (casos por 100.000 hab). WHO, 2014.....	26
FIGURA 2: Distribuição da taxa de incidência de tuberculose (casos por 100.000 hab) Brasil, 2012.....	28
FIGURA 3: Escala temporal da infecção pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	35
FIGURA 4: Imunidade inata e adaptativa na tuberculose.....	37
FIGURA 5: Papel do TNF na apoptose, maturação de células dendríticas, ativação da atividade antimicrobiana em macrófagos, recrutamento de leucócitos e manutenção do granuloma.....	39
FIGURA 6: Rastreamento da tuberculose latente, segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2009) e do Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2012.....	43
FIGURA 7: Resumo de terapias biológicas utilizadas no tratamento da artrite reumatoide e doenças inflamatórias crônicas imunomediadas.....	51
FIGURA 8: Fluxograma de seleção dos pacientes encaminhados ao ambulatório de tisiologia do HUWC-UFC, 2011-2015.....	66
FIGURA 9: Fluxograma de avaliação do <i>Status</i> de tuberculose latente para pacientes portadores de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas candidatos à terapia imunossupressora (anti-TNF).....	70
FIGURA 10: Fluxograma da seleção das variáveis dependentes e independentes dos pacientes encaminhados ao ambulatório de tisiologia do HUWC-UFC, 2011-2015.....	77
FIGURA 11: Distribuição dos pacientes portadores de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas, que realizaram rastreamento para tuberculose latente de acordo com a idade e doença. HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.....	85
FIGURA 12: Frequência dos critérios utilizados para diagnóstico de tuberculose latente, isolados ou em associação, dos 101 pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas e rastreamento positivo. Dados expressos em número (%). HUWC- UFC. Fortaleza, 2011-2015.....	87
FIGURA 13: Gráfico Box Plot da frequência da positividade do Teste Tuberculínico (TT) entre os 101 pacientes diagnosticados com TBL. HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.....	89
FIGURA 14: Frequência da positividade do Teste Tuberculínico (TT) entre os 101 pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas. Dados expressos. HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.....	90
FIGURA 15: Gráfico Box Plot em diferentes faixas de positividade do Teste Tuberculínico (TT) entre os 101 pacientes diagnosticados com TBL. HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.....	91
FIGURA 16: Sumário do encerramento do tratamento profilático com isoniazida Fortaleza, Ceará. HUWC-UFC, 2011-2015.....	100
FIGURA 17: Frequência das comorbidades encontradas nos 101 pacientes rastreados para tratamento profilático, portadores de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas e candidatos ao uso de imunobiológicos. Dados expressos. HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.....	107
FIGURA 18: Frequência dos agentes imunobiológicos utilizados pelos portadores de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas. Dados expressos. HUWC-UFC.	

Fortaleza, 2011-2015.....	108
FIGURA 19: Pacientes com TT positivo que receberam agentes imunobiológicos: tempo de uso em meses desde a primeira dose até o encerramento do seguimento. Fortaleza, 2011-2015.....	110
FIGURA 20: Frequencia dos casos de TB ativa durante o tratamento com agentes imunobiológicos. Fortaleza, Ceará. HUWC-UFC, 2011-2015.....	113
FIGURA 21: Seguimento durante o tratamento com agentes imunobiológicos e MMCD. Fortaleza, Ceará. HUWC-UFC, 2011-2015.....	114
FIGURA 22: Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) evidenciando infiltrado cavitário no lobo superior esquerdo (LSE), sugestivo de tuberculose pulmonar em atividade. HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.....	118
FIGURA 23: Radiografia de Tórax em PA e Perfil evidenciando infiltrado inflamatório em lobo superior esquerdo (LSE). HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.....	120
FIGURA 24-A Tomografia Computadorizada de Tórax em Alta Resolução (TCAR) evidenciando consolidação cavitária em ápice do pulmão esquerdo (LSE), com imagens de “árvore em brotamento”.....	121
FIGURA 24-B: Tomografia Computadorizada de Tórax em Alta Resolução (TCAR) evidenciando consolidação cavitária em ápice do pulmão esquerdo (LSE), com imagens de “árvore em brotamento”. HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.....	122

LISTAS DE TABELAS

TABELA 1: Definição e Descrição das Variáveis Dependentes. HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.....	78
TABELA 2: Definição e Descrição das Variáveis Independentes. HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.....	78
TABELA 3: Características demográficas, epidemiológicas e clínicas dos pacientes submetidos à terapia biológica ou tratamento com medicamentos modificadoras do curso da doença (MMCD). HUWC-UFC. Fortaleza, Ceará. 2011-2015.....	83
TABELA 4: Frequência das lesões sugestivas de tuberculose latente, nas radiografias de tórax dos 101 pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas e rastreamento positivo. HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.....	88
TABELA 5: Dados demográficos e clínicos dos pacientes com doenças inflamatórias crônicas de acordo com a positividade do Teste Tuberculínico. HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.....	93
TABELA 6: Relação entre o uso de fármacos (metotrexato e prednisona) e a doença de base nos pacientes candidatos ao uso de agentes imunobiológicos. HUWC-UFC, 2011-2015.....	94
TABELA 7: Relação entre o uso de agentes imunobiológicos ou MMCD e a conclusão do tratamento profilático. HUWC-UFC. Fortaleza, Ceará. 2011-2015.....	97
TABELA 8: Características dos pacientes que completaram ou descontinuaram o tratamento profilático com isoniazida. HUWC-UFC. Fortaleza, Ceará. 2011-2015.....	98
TABELA 9: Análise multivariada dos fatores associados à conclusão do tratamento profilático e a razão de chance (<i>Odds Ratio</i>), seus respectivos intervalos de confiança (IC 95%) e níveis de significância estatística (p), Fortaleza, Ceará. HUWC-UFC, 2011-2015.....	99
TABELA 10: Níveis basais das transaminases hepáticas dos pacientes que realizaram tratamento profilático com isoniazida, no 1º e 3º mês de uso. HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.....	102
TABELA 11: Relação entre duas amostras independentes dos níveis basais das transaminases hepáticas dos pacientes que realizaram tratamento profilático com isoniazida, no 1º e 3º mês de uso. HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.....	103
TABELA 12: Distribuição dos três casos de hepatotoxicidade relacionados ao tratamento com isoniazida. HUWC-UFC, 2011-2015.....	104
TABELA 13: Relação do efeito adverso com variáveis de interesse para adesão ao tratamento profilático. HUWC/UFC, 2011-2015.....	106
Tabela 14: Características clínicas de pacientes em uso de agentes imunobiológicos. HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.....	109
Tabela 15: Exposição a tratamento com agentes imunobiológicos, de acordo com o diagnóstico dos 101 pacientes acompanhados longitudinalmente. Fortaleza, Ceará. HUWC-UFC, 2011-2015.....	109
Tabela 16: Principais motivos de suspensão ou troca da terapêutica em pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas, tratados com agentes imunobiológicos. No período de 2011-2015. HUWC-UFC, Fortaleza-Ceará.....	111
TABELA 17: Distribuição das infecções graves e menores em pacientes em uso de agentes imunobiológicos, por localização de órgãos ou sistemas. HUWC-UFC, 2011-2015. Fortaleza – Ceará.....	112
Tabela 18: Descrição dos casos de tuberculose ativa durante o tratamento com agentes imunobiológicos ou MMCD. Fortaleza, Ceará. HUWC-UFC, 2011-2015.....	116

TABELA 19: Risco relativo (RR) da tuberculose associado a diferentes variáveis de interesse em doenças inflamatórias crônicas imunomediadas. Fortaleza, Ceará. HUWC-UFC, 2011-2015.....

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AINES	Anti-inflamatórios não esferoidais
AR	Artrite reumatoide
AST	Alanina Aminotransferase
ALT	Aspartato Aminotransferase
ATS	American Thoracic Society
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BAAR	Bacilo- Álcool-Ácido Resistente
BGC	Bacilo de Calmette-Guérin
BK	Bacilo de Koch
BTS	British Thoracic Society
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doença
DC	Doença de Crohn
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EA	Espondilite anquilosante
FA	Fosfatase alcalina
FDA	Food and Drugs Administration
GGT	Gama glutamil transpeptidase
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HIV	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IFN-γ	Interferon gama
IGRA	Teste de liberação de interferon-gama
INH	Isoniazida
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
IRC	Insuficiência Renal Crônica
IUATLD	International Union Against Tuberculosis and Lung Disease
LSN	Limite Superior de Normalidade
LSD	Lobo Superior Direito
LSE	Lobo Superior Esquerdo
LTC	Linfócito T citotóxico
Th	T helper
MMCD	Medicamentos Modificadores do Curso da Doença
MTX	Metotrexato
Mtb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NK	Células natural killer
NO	Óxido nítrico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pósterio-anterior
PMAQ-AB	Programa Nacional de Melhoria do Acesso e da qualidade da Atenção Básica
PNCT	Programa Nacional de Controle de Tuberculose
PPD	Derivado Protéico Purificado

RNTA	Royal Netherlands Tuberculosis Association
RR	Risco relativo
RX	Radiografia de tórax
SINAN	Sistema de Informação sobre Agravos de Notificação
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SUS	Sistema único de Saúde
TB	Tuberculose
TBL	Tuberculose latente
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCAR	Tomografia Computadorizada de Alta Resolução
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral alfa
TT	Teste tuberculínico
UFC	Universidade Federal do Ceará
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	22
2.1	Tuberculose um problema antigo.....	23
2.2	Aspectos epidemiológicos da tuberculose.....	24
2.2.1	Tuberculose como uma ameaça global.....	24
2.2.2	Panorama Nacional: Tuberculose no Brasil.....	27
2.2.3	A situação da Tuberculose no Município de Fortaleza – Ceará.....	29
2.3	A infecção pelo <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	31
2.3.1	A transmissão do bacilo.....	31
2.3.2	Resposta imune contra <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	32
2.3.3	Papel do TNF- α na regulação da resposta inflamatória e imunológica.....	35
2.3.4	Tuberculose Latente (TBL).....	39
2.3.5	Rastreamento da tuberculose latente.....	40
2.3.6	Tratamento profilático da tuberculose latente e avaliação do risco de toxicidade com isoniazida.....	44
2.3.7	Risco de tuberculose ativa associada ao uso de glicocorticoides no tratamento de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas.....	47
2.3.8	Risco de tuberculose ativa associada ao uso de MMCD no tratamento de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas.....	48
2.3.9	Risco de tuberculose ativa associada ao uso de agentes imunobiológicos no tratamento de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas.....	50
3	RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA.....	56
4	PERGUNTA CONDUTORA.....	59
4.1	HIPÓTESES.....	60
4.2	Hipótese nula.....	60
4.3	Hipótese alternativa.....	60
5	OBJETIVOS.....	61
5.1	Objetivo Geral.....	62
5.2	Objetivos específicos.....	62
6	MATERIAL E MÉTODOS.....	63
6.1	Desenho do estudo.....	64
6.2	Local do estudo.....	64
6.3	População de estudo.....	65
6.4	Recrutamento da amostra.....	65
6.5	Critérios de inclusão.....	66
6.6	Critérios de exclusão.....	67
6.7	Critérios de retirada.....	67
6.8	Período de coleta dados.....	67
6.9	Protocolo clínico do estudo.....	68
6.10	Diagnóstico clínico-epidemiológico.....	68
6.11	Coleta de informações clínico-epidemiológicas.....	71
6.12	Avaliação do perfil laboratorial hepático.....	73
6.13	Avaliação de doença hepática prévia.....	73
6.14	Avaliação de efeitos adversos a isoniazida.....	74
6.15	Avaliação do desfecho clínico no tratamento profilático com isoniazida.....	74

6.16	Seguimento no uso de agentes imunobiológicos e exposição a eventos adversos.....	75
6.17	Variáveis de dados demográficos, epidemiológicos e clínicos.....	76
6.18.	Descrição das variáveis de dados demográficos, epidemiológicos e clínicos.....	77
6.19	Aspectos éticos.....	78
6.20	Considerações estatísticas.....	79
6.21	Amostragem.....	79
6.22	Análise estatística.....	80
7	RESULTADOS.....	82
7.1	Caracterização dos pacientes.....	83
7.2	Diagnóstico da tuberculose latente.....	85
7.3	Tratamento profilático e Monitorização.....	95
7.4	Toxicidade da Isoniazida.....	101
7.4.1	Comentários sobre a evolução clínica dos pacientes que apresentaram hepatotoxicidade.....	103
7.4.2	Comentários sobre a evolução clínica dos pacientes que apresentaram outros efeitos adversos temporários.....	104
7.5	Relação do uso dos agentes imunobiológicos e eventos adversos.....	107
7.5.1	O surgimento de infecções no decurso do tratamento com agentes imunobiológicos.....	111
7.5.2	Seguimento dos pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas no uso de agentes imunobiológicos e MMCD.....	113
7.6	Descrição dos casos de tuberculose na terapêutica com agentes imunobiológicos e Medicamentos Modificadores do Curso da Doença sintéticos (MMCD).....	115
7.6.1	Descrição dos casos de tuberculose pulmonar que não tiveram confirmação por baciloscopia, inclusive o caso de tuberculose extrapulmonar: Imagens Radiológicas e da Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR).....	117
8	DISCUSSÃO.....	125
8.1	Perfil dos pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas candidatos ao uso de agentes imunobiológicos.....	126
8.2	Relevância do rastreio da tuberculose latente em portadores de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas candidatos à terapêutica biológica.....	130
8.3	Risco de infecções oportunistas, inclusive a tuberculose no uso de agentes imunobiológicos, corticoides e medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD).....	134
8.4	Tratamento profilático com isoniazida: Eficácia e Segurança.....	144
9	CONCLUSÃO.....	153
10	REFERÊNCIAS.....	156
	APÊNDICES.....	167
	ANEXOS.....	173

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) doença, permanece entre as principais enfermidades, que acomete a humanidade, apesar de potencialmente curável desde 1950. Trata-se da doença infectocontagiosa com maiores taxas de mortalidade a nível mundial, em adultos, juntamente com a infecção pelo vírus da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (HIV) (CALIARI *et al.*, 2007).

A história natural da TB mostra que a maioria dos indivíduos é resistente à infecção, provavelmente devido à capacidade de gerar uma eficiente resposta imune contra *M. tuberculosis*, embora sendo incapaz de esterilizar completamente a lesão. Das pessoas expostas a infecção por *M. tuberculosis*, em cerca de 90%, permanece latente, com os bacilos retidos dentro de granulomas. Mas, aproximadamente 5-10% dos indivíduos infectados por *M. tuberculosis* desenvolvem em algum ponto da vida, tuberculose sintomática, ou seja, transformando-se em pacientes com TB ativa, com maior risco de adoecimento durante os primeiros 5 anos da infecção. A TB doença pode se apresentar disseminada ou localizada, sob a forma pulmonar, ganglionar, renal, óssea, ou acometer qualquer outro órgão (TEIXEIRA *et al.*, 2007; BONFIGLIOLI *et al.*, 2014).

Em indivíduos imunocompetentes suscetíveis, a doença envolve preferentemente o pulmão em 85% dos casos. Nesses indivíduos, a infecção por *M. tuberculosis* pode ser específica, ou seja, não vir associada a uma maior susceptibilidade a outros agentes infecciosos. Pacientes mesmo imunocompetentes podem apresentar um estado de imunodepressão frente a antígenos específicos, *Mycobacterium tuberculosis*, o que pode favorecer o crescimento acelerado dos bacilos e o estabelecimento da doença. Nos indivíduos imunodeprimidos, a vigilância da evolução da tuberculose infecção para tuberculose doença deve ser monitorada (TEIXEIRA *et al.*, 2007; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2009).

Um período crucial na evolução da doença tuberculosa é o período entre a penetração do bacilo no organismo e o aparecimento da TB doença chamado de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), ou Tuberculose latente (TBL). Este período propicia a adoção de medidas medicamentosas, que são denominadas atualmente de tratamento da TBL, em substituição ao termo anteriormente utilizado, quimioprofilaxia. O tratamento é baseado na administração de isoniazida a pessoas infectadas, mas sem doença, a fim de prevenir a evolução da infecção à doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2009).

As indicações para o tratamento da TBL estavam bem definidas pelo Ministério da Saúde no Brasil até por volta de 2008. Classicamente consideravam-se pacientes de risco situações como aqueles infectados pelo HIV, indivíduos não tratados para TB e portadores de lesões sequelares na radiografia de tórax, pacientes candidatos a transplantes ou transplantados, com depressão da imunidade por diabetes mellitus tipo I, silicose, linfomas, neoplasias de cabeça, pescoço e pulmão ou procedimentos como gastrectomia e hemodiálise, e ainda, imunossuprimidos por outras razões, tais como: uso de prednisona ≥ 15 mg/dia. Todavia, situações clínicas novas surgiram, nas quais o médico deve considerar o tratamento profilático com isoniazida (INH), como o caso dos pacientes tratados com fármacos imunossupressores e fármacos inibidores do TNF- α , denominados agentes imunobiológicos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2009).

Fármacos imunossupressores, quais sejam: Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD) sintéticos, corticoides e terapias imunobiológicas são utilizadas para controlar as doenças inflamatórias crônicas do tipo doenças reumáticas, tais como: artrite reumatoide (AR) e espondilite anquilosante (EA), doenças de pele como psoríase e doenças crônicas intestinais como a doença de Crohn (DC), entre outras. O advento da terapia imunobiológica com o desenvolvimento dos fármacos antagonistas do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) levou a um grande avanço no tratamento das doenças inflamatórias crônicas imunomediadas, principalmente as doenças reumáticas como a artrite reumatoide. Portanto, tem sido inegável o papel dos Antagonistas do Fator de Necrose Tumoral (anti-TNF- α) na melhora significativa do curso das doenças inflamatórias crônicas imunomediadas.

No entanto, há relatos do aumento no número de casos de tuberculose ativa, com uma estimativa de aumento de até 25 vezes entre pacientes com AR em tratamento com anti-TNF- α em comparação com os pacientes em uso de Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD). Além disso, muitos desses pacientes apresentam formas graves e disseminadas de tuberculose extrapulmonar. A explicação para o fato é que o TNF é essencial para a manutenção da resposta imune, especialmente, na preservação da integridade dos granulomas, um mecanismo fundamental contra *Mycobacterium tuberculosis*. O TNF, também, ativa diretamente os macrófagos, que são responsáveis pela fagocitose do patógeno (BONFIGLIOLI *et al.*, 2014).

O Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- α) é uma citocina pró-inflamatória, com múltiplos alvos e interações, mas que possui um papel bem estabelecido na patogênese da inflamação. Além dessa função pró-inflamatória nas doenças inflamatórias crônicas

imunomediadas, o TNF- α também atua como mecanismo de defesa celular contra infecções. Estudos têm observado que a terapia com anti-TNF- α pode estar relacionada ao aumento no risco de infecções por patógenos intracelulares, incluindo: *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Aspergillus fumigatus*, *Histoplasma capsulatum* e *Pneumocysti jiroveci*, dentre outros. As evidências que suportam a associação entre anti-TNF- α e o aumento no risco de infecções incluem relatos de caso, estudos epidemiológicos e experimentos com modelos animais. Portanto, o uso de anti-TNF- α é um fator possivelmente envolvido na gênese desses tipos de infecções (GIASSIA *et al.*, 2014).

Uma das principais preocupações com relação ao tratamento com anti-TNF- α são as consequências adversas da inibição do TNF, por ser este um mediador das vias inflamatórias e possuir propriedades bactericidas. Portanto, os antagonistas do Fator de Necrose Tumoral alfa (anti-TNF- α) podem causar imunossupressão grave. Pacientes imunossuprimidos são incapazes de deter a infecção e podem progredir para tuberculose doença. A reinfeção da TB durante a terapia com anti-TNF- α , evento observado em vários estudos, justificou, portanto a indicação do tratamento profilático com isoniazida nesse grupo de pacientes e ao desenvolvimento de orientações para identificar e tratar a forma latente da infecção tuberculosa antes do tratamento com esses medicamentos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2009).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Tuberculose: um problema antigo. . .

A tuberculose é uma das doenças transmissíveis mais antigas do mundo, afetando o homem desde a pré-história. Existem registros arqueológicos da doença entre diversos povos da antiguidade, como nas múmias egípcias de mais de 3.000 anos, onde foram encontradas lesões que sugeriam a doença na coluna espinhal. A infecção provocada na antiguidade era endêmica e conhecida pelos egípcios, gregos, árabes e outros povos do oriente (CAMPOS; PIANTA, 2001; SILVA, 2009).

Na antiga Grécia, a tuberculose era conhecida como tísica. Escreve-se na língua original *phthisis*, derivada do verbo *phthiso*, palavra usada com o sentido de decair, consumir, definhar. Segundo Celsius existiam três tipos de marasmos: a inanição, a caquexia e a tísica. A última era considerada a forma mais grave do marasmo e, embora comprometesse primariamente os pulmões, era reconhecida como uma enfermidade geral cujo resultado final determinava o enfraquecimento do corpo do qual deriva o nome “tísico” (CAPONE, 2006).

A partir do século XIV a palavra *phthisis* ganhou em latim o sinônimo de *consumptio, onis* (consumção). A palavra tuberculose, que tornou obsoletos os termos *tísicos* e *consumção* surgiu após a descrição da presença de tubérculos no pulmão e em outros locais afetados. A primeira descrição de tubérculos no parênquima pulmonar se deve a Francisco La Boe (Sylvius) em 1679, e deriva do latim *tubercula*, diminutivo de *tuber*, que significa pequeno nó ou excrecência. A doença é causada por bactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, composto por micobactérias distintas entre si que apresentam semelhanças genotípicas restritas ao complexo (RODRIGUES *et al.*, 2007).

Mycobacterium tuberculosis é também conhecido como bacilo de Koch (BK) em homenagem a Robert Koch que foi responsável por sua identificação em 1882, definindo assim a TB como uma doença infecciosa. Isto permitiu que a florescente pesquisa biomédica iniciasse a busca por vacinas e tratamentos medicamentosos. A vacina BCG foi, em 1921, usada pela primeira vez em humanos. Anos mais tarde, em 1944, a estreptomicina foi utilizada com sucesso no tratamento da TB, sendo o primeiro de uma série de medicamentos utilizados na terapêutica anti-TB. Essas descobertas trouxeram renovadas possibilidades para prevenção e tratamento da TB. Porém, não se deve esquecer que a mortalidade por esta doença na Europa no século XIX era mais alta do que é hoje na África. Entretanto, naquele continente, a mortalidade começou a declinar de maneira vertiginosa já no final do século XIX, portanto muitas décadas antes da existência dos modernos recursos preventivos e

terapêuticos, possivelmente, em razão das mudanças ocorridas nas condições de vida da sua população (RODRIGUES *et al.*, 2007).

A disseminação da tuberculose foi muito rápida nas grandes cidades europeias durante a urbanização e na Revolução Industrial no século XIX. Assim como na Europa, no Brasil não foi diferente. A epidemia se tornou muito comum na maioria das cidades brasileiras com índices alarmantes de até 1/150 habitantes. Nas Américas, apesar de alguns autores sugerirem que esta doença já existia antes da colonização, é consenso geral que foram os europeus que a trouxeram durante as suas expedições, causando milhares de mortes nas populações indígenas, virgens de contato com *Mycobacterium tuberculosis* (CAMPOS; PIANTA, 2001).

A tuberculose é uma doença tão antiga que quase se confunde com a própria história do homem. Mantêm-se ainda nos dias atuais como importante problema de saúde pública. A emergência da *Acquired immunodeficiency syndrome* (Aids), na década de 1980, modificou em parte as características da doença, agravando a situação epidemiológica, constituindo-se num dos principais complicadores da doença em países com altas taxas das duas infecções, como o Brasil. Assim, a atenção sobre as doenças emergentes como a Aids e sua relação com a tuberculose levou alguns a supor ser a TB um problema reemergente em nosso meio. Essa afirmativa poderá ser válida para alguns países europeus, e mesmo para os Estados Unidos da América, contudo, não é válida para o Brasil. Entre nós, a tuberculose não é problema de saúde pública emergente e tampouco reemergente. Ela representa um problema presente há longo tempo (CAMPOS; PIANTA, 2001; RUFFINO-NETTO, 2002).

Quando em 1993 a Organização Mundial de Saúde decretou a tuberculose como emergência mundial, estava fundamentada pelos altos índices de incidência e mortalidade existentes, principalmente em países com piores condições socioeconômicas e por ser uma doença negligenciada em vários países, com perda de prioridade no seu combate, tendo em consequência surgido surtos de tuberculose multirresistentes até em países de primeiro mundo, como nos Estados Unidos (HIJJAR, 2007).

2.2 Aspectos epidemiológicos da tuberculose

2.2.1 A tuberculose como ameaça global

A tuberculose (TB) continua sendo a principal causa de morte provocada por uma doença infecciosa curável. *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) pode ser considerado o bacilo intracelular de maior ocorrência em todo o mundo, tendo em vista a prevalência e distribuição mundial da tuberculose. Considera-se que cerca de um terço da população mundial em algum momento da vida entra em contato com o bacilo, e potencialmente poderá adoecer (BOZZANO *et al.*, 2014).

Em virtude das altas taxas de incidência e mortalidade ocasionadas pela tuberculose no mundo, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou, em 1993, a situação da TB como estado de emergência global. Porém, esta instituição se deu conta de que, sozinha, não conseguiria controlar a doença. Criou-se, então, o programa "STOP TB" que reúne instituições de alto nível científico e poder econômico, quais sejam: a própria Organização Mundial da Saúde, o Banco Mundial, o Centers for Disease Control (CDC), a International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), a Royal Netherlands Tuberculosis Association (RNTA) e a American Thoracic Association (MONTENEGRO, 2013).

A tuberculose (TB) é um problema global cuja dimensão em números absolutos, continua a crescer. Em 2013, havia uma estimativa de 9,0 milhões de casos incidentes de TB (ou seja, 8,6 a 9,4 milhões) a nível mundial, equivalente a 126 casos por 100.000 habitantes. Porém, o número absoluto de casos incidentes está caindo lentamente, a uma taxa média de 1,5% ao ano, entre os anos de 2000-2013 e 0,6% entre 2012 e 2013 (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2014).

A maior parte do número estimado de casos, em 2013 ocorreu na Ásia (56%) e nos países Africanos (29%); menores proporções de casos ocorreram na região leste do Mediterrâneo (8%), Europa (4%) e na América latina (3%). Desde o ano de 2000, 22 nações têm recebido atenção especial, pois foram responsáveis por 82% de todos os casos estimados em todo o mundo. Os seis países que se destacam como tendo o maior número de casos incidentes, em 2013 foram à Índia, China, Nigéria, Paquistão, Indonésia e África do Sul. A Índia e a China sozinhas representaram, respectivamente, 24% e 11% dos casos mundiais. Dos 9,0 milhões de casos incidentes, cerca de 550.000 milhões eram crianças e 3,3 milhões ocorreram entre as mulheres (**Figura 1**) (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2014).

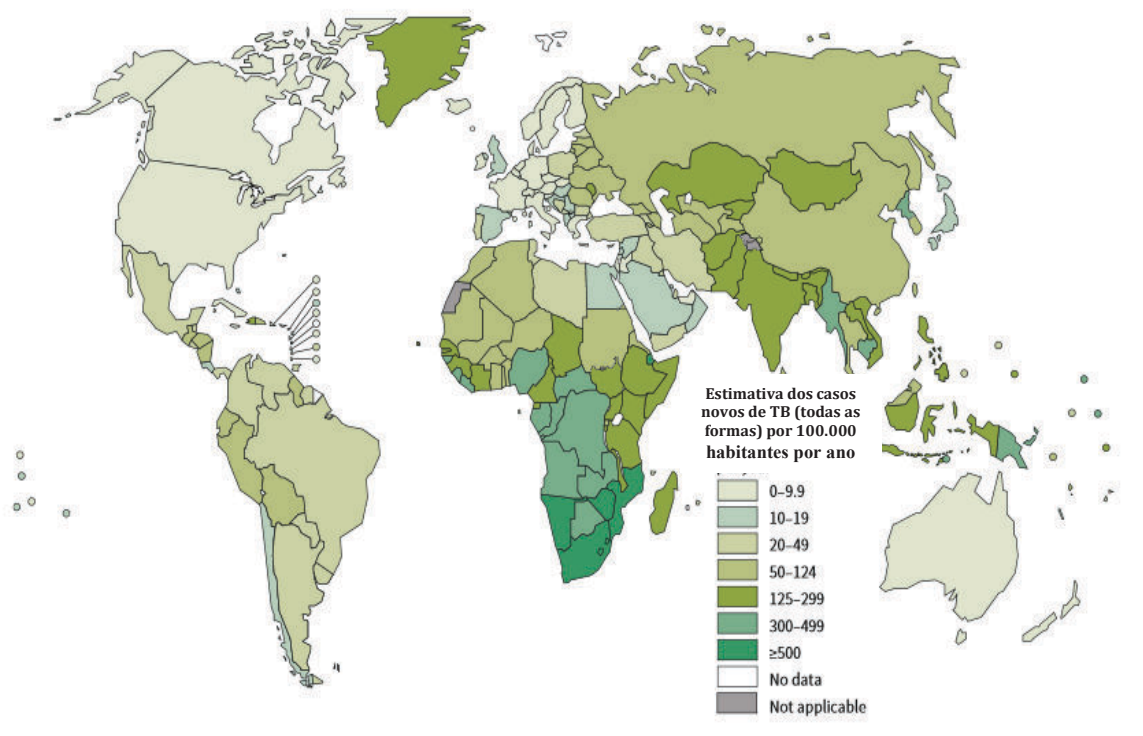


FIGURA 1. Incidência estimada de TB por 100.000 habitantes, em 2014. Adaptado do “*Global tuberculosis report*”, 2014. Geneva, World Health Organization. **FONTE:** WHO/HTM/TB, 2014.

A TB permanece ainda neste milênio, como a doença infecciosa que mais mata no mundo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de um terço da população mundial estava infectada por *M. tuberculosis* no ano de 2013. Nesse mesmo ano, ocorreram cerca de 9,0 milhões de novos casos em todo o mundo, resultando em 1,5 milhões de mortes. Os números de tuberculose em 2013 são ligeiramente mais elevados do que os de 2012 (quando houve 8,6 milhões de novos casos e 1,2 milhões de mortes) devido à inclusão das primeiras informações detalhadas da Nigéria, o país mais populoso da África. Uma vez que a maioria das mortes por tuberculose é evitável, o número de vítimas ainda é inaceitavelmente alto, observa a OMS, que insiste na necessidade de acelerar os esforços para alcançar níveis menores da doença até 2015. As estratégias do “Stop TB” e do plano global para combate da tuberculose definem o que precisa ser feito para alcançar em 2015 as metas globais para o controle da tuberculose. Estas metas eram a redução em até 50% das taxas de incidência, prevalência e mortalidade, em comparação com os níveis desses dados epidemiológicos de 1990 (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2014).

Houve um número estimado de 11 milhões de casos prevalentes de TB (na faixa de 10 a 13 milhões) em 2013, equivalente a 159 casos por 100.000 habitantes. Porém nesse mesmo ano, a taxa de prevalência caiu em 41% a nível mundial desde 1990. Assim, as

previsões atuais sugerem que as estratégias do “Stop TB” e do plano global para combate da tuberculose em reduzir pela metade a prevalência da tuberculose até 2015 em comparação com a linha de base de 1990, ainda, não foram atingidos em todo o mundo no ano de 2015 (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2014).

Outro fator que reflete as tendências de aumento de mortalidade por tuberculose a nível mundial é a coinfeção da tuberculose com HIV. Houve uma estimativa de 1,5 milhões de mortes por tuberculose em 2013 e 1,1 milhões estavam entre os pacientes considerados HIV-negativos, e conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS), dos 14 milhões de pessoas infectadas com o HIV no mundo, atualmente, 5,6 milhões estariam coinfectados com tuberculose. Já no Brasil, das 400 mil pessoas infectadas pelo HIV, mais de 120 mil pessoas (30%) apresentam também a infecção pelo bacilo causador da tuberculose. Estimativas atuais indicam a existência de cerca de cinco milhões de indivíduos coinfectados pelo HIV e tuberculose nos países subdesenvolvidos, principalmente, na região subsariana (3,8 milhões) e na Ásia. O relatório da OMS concluiu que a associação (HIV/TB) de fato se constitui, nos dias atuais, um sério agravamento, podendo levar muitos países ao aumento da mortalidade pela tuberculose (BARBOSA *et al.*, 2014; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2014).

2. 2.2 Panorama Nacional: Tuberculose no Brasil

De acordo com o relatório de Controle Global da Tuberculose em 2014, lançados pela OMS com dados do Ministério da Saúde no Brasil, referente ao ano de 2012-2013, o Brasil é um dos 22 países priorizados pela OMS que abrangem 82% dos casos de tuberculose no mundo. Atualmente, o país ocupa o 16º lugar no *ranking* composto pelos 22 países com maior carga da doença no mundo, necessitando de melhorias no controle da doença, já tendo ocupado o 14º em 2004. Contudo, ainda é o único país da América Latina entre as 22 nações com o maior percentual de indivíduos tuberculosos. Desde 1990, se observou que a taxa de incidência de TB no Brasil vem apresentando uma queda de 1,4% ao ano, resultando em uma diminuição de 26% nessas duas últimas décadas (BRASIL-BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2014).

O Brasil possui 181 municípios prioritários para o Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Em 2012, foram registrados 71.230 casos novos da doença no Sistema de Informação sobre Agravos de Notificação (SINAN). As taxas de incidência foram de 36,7/100.000 mil habitantes para todas as formas de tuberculose e de 20,7/100 mil habitantes

para os casos bacilíferos. Quanto ao diagnóstico da coinfeção TB-HIV, 54,8% dos casos tiveram testagem realizada, sendo que 6.932 foram positivos, o que corresponde a um percentual de coinfeção TB-HIV de 9,7%. Entre os casos de tuberculose pulmonar bacilífera diagnosticados em 2011, 75,4% dos pacientes apresentaram cura e 8,9% abandonaram o tratamento. No mesmo ano, foram registrados 4.682 óbitos por tuberculose, com uma taxa de mortalidade por causa básica de 2,4/100.000 mil habitantes. Em 2013, foram registradas 71.123 novas infecções, com coeficiente de incidência de 35,4 pacientes para cada 100.000 mil habitantes. Destaca-se que esse coeficiente apresenta redução ao longo dos anos. Em 2003, esse valor foi de 44,4/100.000 hab., uma redução de 20,4% em comparação a 2013, porém os números apresentados pelo Ministério da Saúde são melhores que os registrados em 2012, quando, foram contabilizados 71.230 pacientes novos, com uma taxa de incidência de 36,7/100.000 mil habitantes (**Figura 2**) (BRASIL-SINAN-TUBERCULOSE, 2013; BRASIL-BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2014).

Coefficiente de incidência de tuberculose.* Brasil, 2012

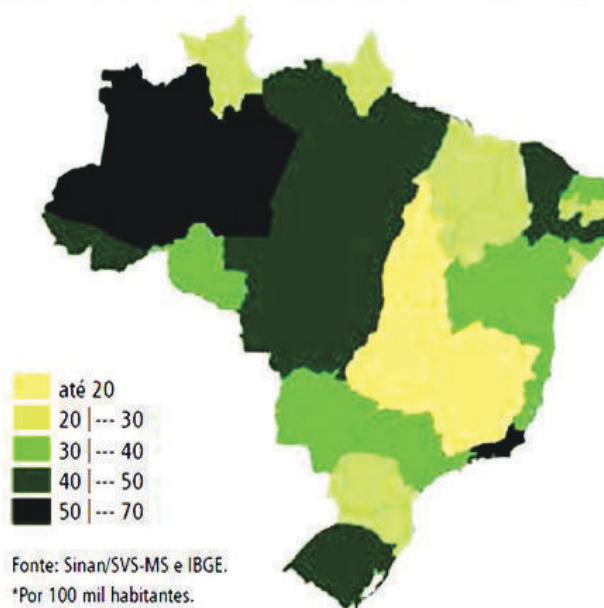


FIGURA 2: Distribuição da taxa de incidência de tuberculose (casos por 100.000 hab.) Brasil, 2012. **FONTE:** Panorama da Tuberculose no Brasil: Indicadores epidemiológicos e operacionais. Ministério da Saúde, 2014.

Quando analisadas as regiões do Brasil para o ano de 2013, verifica-se que o Norte, o Sudeste e o Nordeste possuem os mais altos coeficientes de incidência: 45,2; 37,1 e 34,7/100.000 habitantes, respectivamente. Quanto às Unidades da Federação, nove apresentaram coeficientes acima do valor encontrado para o país; entre elas, destacam-se Amazonas, Rio de Janeiro, Mato Grosso e Pernambuco. As capitais com os maiores

coeficientes de incidência são Cuiabá, Recife e Porto Alegre (BRASIL-BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2014).

Do total de casos novos diagnosticados em 2013, 85,7% apresentaram a forma clínica pulmonar e, destes, 65,2% eram bacilíferos. Esses casos são os principais responsáveis pela manutenção da cadeia de transmissão da doença quando não tratados adequadamente até a cura (BRASIL-BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2014).

2. 2.3 A situação da Tuberculose no Município de Fortaleza - Ceará

O município de Fortaleza está localizado no litoral norte do estado do Ceará, com área territorial de 313,8 Km². Fortaleza é hoje a quinta maior cidade do país com população estimada pelo IBGE de 2.659.466 habitantes em 2012, e sua região metropolitana é a sétima maior no *ranking* nacional. Tendo o 9º maior PIB municipal da nação e o primeiro do Nordeste, é um importante centro comercial e industrial do Brasil. Entretanto, a capital cearense amarga o quinto lugar entre as cidades mais desiguais do mundo, segundo relatório da WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011a). Fortaleza é um dos municípios prioritário no combate à tuberculose, respondendo pela maioria dos casos do Estado. Em 2012, apresentou incidência de 62,7/100.000 habitantes, com 1.742 casos novos notificados, tendo o município ficado entre os cinco municípios com incidência alta, ou seja, 60 ou mais casos por 100.000 mil habitantes (CEARÁ, INFORME EPIDEMIOLÓGICO-TUBERCULOSE, 2014).

No Ceará, no período de 2001 a 2013 observou-se uma tendência de discreto declínio nas taxas de incidência. Em 2001, passando de 46,8 casos por 100.000 habitantes para 40,0 casos por 100.000 mil habitantes no ano 2013. O programa estadual de controle da tuberculose tem desenvolvido ações que objetivam a ampliação do acesso ao diagnóstico precoce e tratamento, por ser essa uma importante estratégia para a redução da mortalidade por tuberculose. Além disso, o envolvimento da população de forma organizada significa mobilização social e passou a ocorrer no Estado do Ceará, com a criação em 2008, do “Comitê Metropolitano de Controle da Tuberculose”, hoje comitê estadual, e funciona como fator preponderante para garantir a defesa dos princípios técnicos e dos direitos dos doentes com tuberculose (CEARÁ, INFORME EPIDEMIOLÓGICO-TUBERCULOSE, 2014).

Portanto, o controle da tuberculose é considerado prioridade para o Governo Federal desde 2003, atualmente dois indicadores estão contemplados no Contrato

Organizativo de Ação Pública em Saúde. O objetivo desta contratualização é a integração das ações e dos serviços de saúde, sob a responsabilidade dos entes federativos em uma região de saúde, com a finalidade de garantir a integralidade da assistência aos usuários. O estado do Ceará foi o primeiro a aderir ao Contrato Organizativo de Ação Pública, contribuindo para melhorar o índice de desempenho do SUS. Além disso, foram inseridos indicadores sobre a tuberculose na Programação das Ações de Vigilância em Saúde e no Programa de Qualidade e Acesso às Ações de Vigilância em Saúde, bem como, questões que contemplam a tuberculose no Programa Nacional de Melhoria do Acesso e da Qualidade da Atenção Básica (PMAQ-AB).

Espera-se que esses instrumentos induzam os processos que ampliam a capacidade de resposta das três esferas de gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) para ações de vigilância e controle da tuberculose. Diversas atividades foram desenvolvidas ao longo dos últimos quatro anos: novas tecnologias foram incorporadas ao SUS, como um quarto fármaco (etambutol) no esquema básico de tratamento, a oferta dos medicamentos em doses fixas combinadas, e, mais recentemente, o teste rápido molecular para tuberculose. Além dessas novas ferramentas, para o fortalecimento de parcerias intra e intersetoriais, destacam-se a criação da Frente Parlamentar de Luta contra a Tuberculose e o estabelecimento da Subcomissão Especial destinada a analisar e diagnosticar a situação em que se encontram as políticas de governo relacionadas às doenças determinadas pela pobreza, inserindo a temática no Poder Legislativo Federal (BRASIL-BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2014).

Ademais, ressalta-se a construção de um plano de ações conjuntas entre saúde e assistência social em parceria com o Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome (MDS). Nessa agenda está incluída a discussão sobre o componente de proteção social para as pessoas com tuberculose. A articulação com o Departamento de Atenção Básica da Secretaria de Atenção à Saúde também foi fortalecida. A Atenção Básica tem papel fundamental para o diagnóstico oportuno e o acompanhamento do paciente com tuberculose até a cura. Por seu elevado grau de descentralização e capilaridade, está próxima do usuário e o acompanha longitudinalmente, tendo, com isso, condições mais favoráveis de construção de vínculo de afetividade e confiança (BRASIL-SINAN, 2013; BRASIL-BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2014).

Com relação ao financiamento das ações, destacam-se a publicação da Portaria nº 3.110 de 2013, que autorizou o repasse financeiro de R\$ 16,2 milhões do Fundo Nacional de

Saúde aos Fundos de Saúde dos municípios com alta carga da doença para implantação de ações contingenciais de vigilância, prevenção e controle da tuberculose. As principais atividades desenvolvidas pelo Programa Nacional de Controle de Tuberculose (PNCT) são distribuídas de acordo com os seguintes blocos: diagnóstico, acesso e adesão ao tratamento, sistema de informação de tratamentos especiais da tuberculose, determinantes sociais, visita de monitoramento e avaliação aos Programas Estaduais e Municipais de Controle da Tuberculose, vulnerabilidade e acesso às ações e serviços de saúde. (BRASIL-SINAN-TUBERCULOSE, 2013; BRASIL-BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2014).

2.3 A infecção por *Mycobacterium tuberculosis*

2.3.1 A transmissão do bacilo

A tuberculose é transmitida de pessoa a pessoa, principalmente, através do ar. A fala, o espirro e a tosse de um doente com tuberculose pulmonar bacilífera lança no ar gotículas, de tamanhos variados, contendo no seu interior o bacilo. Em geral, a fonte de infecção é o indivíduo com a forma pulmonar da doença, que elimina bacilos para o exterior (bacilífero). Calcula-se que, durante um ano, numa comunidade, um indivíduo bacilífero poderá infectar, em média, de 10 a 15 pessoas. *Mycobacterium tuberculosis* dissemina-se quase exclusivamente pela aerossolização das secreções respiratórias contaminadas com a micobactéria (BRASIL- CONTROLE DA TUBERCULOSE, 2002).

Os pacientes com a doença em sua forma cavitária são os principais disseminadores. O bacilo é veiculado entre os contatos e transmitido do doente ao sadio pela transmissão direta por meio de aerossóis primários, denominados gotículas de (Pflüge). Os núcleos secos dessas gotículas (Núcleos de Wells) com diâmetro de até 5 μ contendo 1 a 2 bacilos ficam em suspensão no ar, como resultado da fala, do espirro e da tosse. O núcleo de gotículas, devido ao seu pequeno tamanho, pode permanecer suspenso no ar durante vários minutos ou horas. O risco de infecção é dependente de vários fatores, tais como, a infecciosidade do caso fonte, a proximidade com o contato bacilífero, a carga bacilar inalada, e do estado imunitário do hospedeiro em potencial (AHMAD, 2011).

Os núcleos de Wells eliminados de forma direta através das secreções nasofaringe de portadores bacilíferos em convivência estreita e prolongada com pessoas suscetíveis podem atingir os bronquíolos e alvéolos, e lá iniciar a multiplicação. As gotículas na sua

maioria são retidas pela mucosa do trato respiratório superior, e removidas dos brônquios, através do mecanismo mucociliar (ROUQUAYROL, 2003; DUCATI *et al.*, 2006).

Portanto, a primeira resistência do organismo, são as barreiras físicas. Ultrapassando-as, os bacilos chegam aos alvéolos pulmonares onde encontram macrófagos residentes que iniciam a resposta imune inespecífica anti-microbacteriana através da fagocitose. Com o processo de fagocitose, parte dos bacilos é destruída e com isso há exposição de antígenos, levando à ativação da resposta imune específica mediada por linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺, detectados num prazo aproximado de dez semanas após a infecção através da hipersensibilidade cutânea ao PPD (derivado protéico purificado). (DUCATI *et al.*, 2006).

A transmissão é plena enquanto o doente estiver eliminando bacilos. Após aproximadamente duas semanas do início do tratamento adequado a transmissão é reduzida, gradativamente, a níveis insignificantes. Os doentes bacilíferos, aqueles cuja baciloscopia de escarro seja positiva, são a principal fonte de infecção. Pacientes com tuberculose pulmonar cuja baciloscopia seja negativa, mesmo que tenham resultado positivo na cultura, são muito menos eficientes como fontes de transmissão, embora possa ocorrer. As formas exclusivamente extrapulmonares não transmitem a doença (BRASIL-CONTROLE DA TUBERCULOSE, 2002).

2.3.2 Resposta imune contra *Mycobacterium tuberculosis*

Apesar dos avanços relevantes ao longo dos últimos 20 anos sobre a compreensão em linhas gerais dos mecanismos que contribuem para a imunidade protetora em relação *M. tuberculosis*, ainda, permanecem entre os desafios científicos a preocupação sobre a descoberta da resposta imune vigorosa através de pesquisas clínicas e experimentais em humanos e em animais em detrimento da falha na erradicação do patógeno e da sua capacidade em permanecer na forma clínica de latência, a partir do qual pode aumentar o risco de desenvolvimento da tuberculose doença. A compreensão incompleta dos mecanismos potencialmente imunológicos que permitem a erradicação completa *M. tuberculosis* uma vez que a infecção tenha ocorrido, ou dos casos em que o bacilo da tuberculose permanece latente (durante latência), levando a reativação em apenas 10-15% dos indivíduos com infecção latente, ainda representam grandes obstáculos para a efetividade das vacinas de segunda geração e dos tratamentos específicos da forma latente. A visão clássica da imunidade *M.*

tuberculosis reconhece principalmente a participação de macrófagos e células do sistema imunitário adaptativo (linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺) no controle das micobactérias (**Figura 3**) (YOUNG *et al.*, 2008; BOZZANO *et al.*, 2014).

Do ponto de vista clínico, a infecção por *Mtb* tem mudado bastante ao longo da última década, seguindo da compreensão do sistema imunitário devido à infecção *M. tuberculosis* e do componente inato da resposta imune. Nos últimos anos, através do entendimento dos mecanismos de proteção imunológica, realmente se tornou claro que, além de mecanismos de adaptação, as respostas imunes inatas são recrutadas a favor e contra *M. tuberculosis* de acordo com o tempo em que a resposta imune reconhece precocemente o bacilo e dos eventos tardios após a entrada *Mtb* no organismo (**Figura 3**) (BOZZANO *et al.*, 2014).

Mycobacterium tuberculosis (*Mtb*) é considerado um parasito intracelular, sendo sua característica principal a capacidade de sobreviver dentro dos macrófagos. O bacilo de Koch é aeróbio e dá preferência para tecidos aerados. A penetração no macrófago constitui, também, um mecanismo de escape do parasita e, embora paradoxal, é útil para o hospedeiro, desde que a ausência de penetração celular da bactéria possa induzir uma forte resposta inflamatória e um excessivo dano para o hospedeiro. Dentro dos macrófagos essas bactérias podem estimular tanto os linfócitos T helper CD4⁺ específicos para os antígenos bacilares que se proliferam e ativam os macrófagos pela liberação das interleucinas através da expressão de antígeno associado ao complexo de histocompatibilidade (MHC classe II), como também células TCD8⁺ através da expressão de antígenos associados a moléculas do (MHC classe I). A ativação de células TCD4⁺ leva à secreção de interferon gama (IFN- γ), que ativa os macrófagos levando à produção aumentada de óxido nítrico (NO) e destruição da bactéria. As células TCD8⁺ participam do mecanismo de defesa através da citotoxicidade, destruindo os macrófagos infectados. No caso, *Mycobacterium tuberculosis*, apesar de haver imunidade protetora impedindo sua multiplicação, não existe a eliminação completa do bacilo. Por essa razão, indivíduos em uso de medicamentos imunossupressores, corticoides e usuários de fármacos anti-inflamatórias potentes, como os antagonistas do TNF- α ou mesmo pacientes portadores de doenças com depressão importante do sistema imunológico como os infectados pelo HIV podem desenvolver manifestações clínicas da tuberculose, a despeito de terem sido infectados há muito tempo e terem persistido completamente assintomáticos. O papel da resposta imune celular no controle das infecções causadas por micobactérias é bem

demonstrado pela expansão dessas infecções com o advento da AIDS (**Figura 3**) (MACHADO, 2004).

Portanto, a efetividade da resposta imune exige a ativação de linfócitos por antígenos específicos de linfócitos T das células $CD4^+$ e $CD8^+$, o recrutamento dessas células para o sítio da infecção (normalmente o pulmão) e a produção de citocinas, que têm função de ativar os macrófagos. Isto leva à inibição ou a diminuição de alguns, mas nem todos os bacilos. Os macrófagos aumentam seu citoplasma e multiplicam sua capacidade bactericida, e se acumulam em volta do foco de infecção (formam o granuloma). Estruturas imunológicas como o “granuloma” no pulmão formam-se em resposta ao antígeno persistente e da sinalização de citocinas e quimiocinas. Em 95% das pessoas infectadas pelo bacilo a infecção tuberculosa é controlada, mantendo-se o paciente assintomático (focos regressivos) (MARINO, 2007).

A infecção latente pelo *Mtb* pode, posteriormente, reativar e causar a tuberculose ativa. Evidências experimentais revelaram que o fator de necrose tumoral ($TNF-\alpha$) desempenha um importante papel na defesa do hospedeiro contra *Mtb*, tanto na fase ativa como na fase crônica da infecção. A ação do $TNF-\alpha$ aumenta a fagocitose por macrófagos e aumenta a eliminação de micobactérias em consonância com o $IFN-\gamma$. Assim, o $TNF-\alpha$ é crucial no recrutamento de células inflamatórias, estimulando a aderência e a produção de quimiocinas e induzindo moléculas sobre o endotélio vascular (MARINO, 2007).

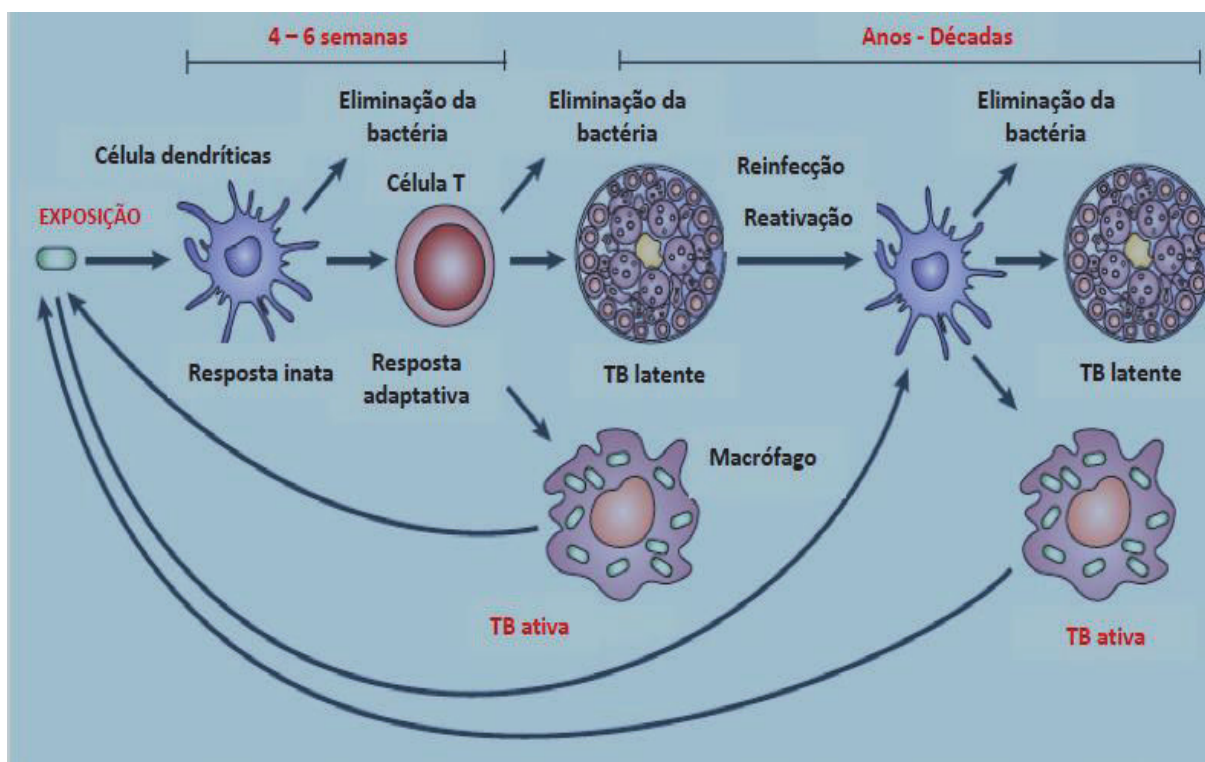


FIGURA 3: Escala temporal na infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Os bacilos que atingem os alvéolos pulmonares são fagocitados por macrófagos, que são células efetoras do sistema imunitário adaptativo no controle das micobactérias, mas também pode fornecer um nicho para a multiplicação bacteriana. As células dendríticas fagocita bactérias ou componente bacteriano que migram através do sistema linfático em direção ao linfonodo regional, e formam o complexo de Ghon, bem como, ativa a resposta adaptativa através de células T de primeira linhagem, em seguida, participa do controle da infecção. A ativação de células TCD4⁺ leva à secreção de IFN- γ , que ativa os macrófagos levando à produção aumentada de óxido nítrico e destruição da bactéria. Quando a resposta de células T é insuficiente para controlar a infecção inicial, os sintomas clínicos da tuberculose se desenvolve dentro de mais ou menos 1 ano, na forma de doença progressiva primária. A maioria dos indivíduos desenvolve uma resposta às células T na ausência de quaisquer sintomas clínicos, que é definida como uma infecção latente e acarreta um risco de doença secundária devido à reinfecção subsequente ou reativação da infecção inicial. Estudos de autópsia mostram que a infecção latente é frequentemente associada com a persistência de bactérias viáveis que podem persistir dentro de granulomas, estruturas imunológicas que funcionam de modo a conter a propagação bacteriana. Na TB pulmonar em adultos, a quebra de granulomas nos pulmões promove a replicação de micobactérias, a libertação dessas bactérias nas vias aéreas e eficaz para transmissão através de aerossóis respiratórios. A transmissão é aumentada pela destruição do tecido pulmonar, que é mediada pelas mesmas células imunes que são cruciais para a proteção durante as fases iniciais da infecção. **FONTE:** Adaptado de: Young D, Stark J, Kirschner, D. **Revista Nature**, 2008.

2.3.3 Papel do TNF- α na regulação da resposta inflamatória e imunológica

O Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), é uma citocina pleiotrópica (tem habilidade para agir em diferentes tipos celulares) também conhecida como caquexina ou caquectina, envolvida na resposta inflamatória sistêmica e apresenta importante função na patogênese de algumas doenças inflamatórias crônicas imunomediadas regulando a resposta inflamatória. É um membro do grupo de citocinas que estimula as reações de fase aguda, pode ser produzido por vários tipos de células; contudo, na inflamação é produzido inicialmente

por macrófagos em resposta a diferentes tipos de estímulos pró-inflamatórios. Normalmente os processos inflamatórios são controlados e regulados, porém, quando se tornam exacerbados há maior liberação do TNF- α que provoca também a liberação de outras citocinas (MARQUES, 2009).

As citocinas são componentes essenciais da homeostase fisiológica e do sistema imunológico, em especial, com papel importante na defesa contra infecções e tumores. O TNF- α é uma citocina versátil, que altera o remodelamento tecidual, a permeabilidade da barreira epitelial, ativa os macrófagos, recruta células para o infiltrado inflamatório, aumenta a regulação de moléculas de adesão, e também desempenha um papel fundamental no desenvolvimento, homeostase e respostas adaptativas do sistema imunológico (KOURBETI; BOUMPAS, 2005).

O TNF- α é uma citocina, secretada por macrófagos, células linfóides, endoteliais, adipócitos e fibroblastos, dentre outras células, atua em dois receptores de superfície TNF-R1, encontrado na maioria dos tecidos e TNF-R2, encontrado em células do sistema imune. É capaz de ativar diversas vias envolvidas no processo inflamatório e por isso tornou-se um alvo para o tratamento das doenças autoimunes inflamatórias. Porém, a ação de um anticorpo anti-TNF- α pode bloquear a capacidade desta citocina para interagir com seus receptores celulares, impedindo a inflamação (TRACEY *et al.*, 2008).

As citocinas IFN- γ e TNF- α são produzidos principalmente a partir de células dendríticas e de macrófagos ativados. Um das principais funções do TNF- α no sistema imunológico é o recrutamento de monócitos e linfócitos T específicos para os antígenos no local da infecção pelo *M. tuberculosis*. O TNF- α estimula o movimento de leucócitos, incluindo sua ação no endotélio vascular (molécula de adesão intracelular) e atua sobre a concentração de quimiocinas, além de ativação de células CD8⁺ citotóxicas e células T (CTL), o IFN- γ e o TNF- α são citocinas imprescindíveis para o processo inflamatório, porque estas células agem em sinergia para liberarem granulísina que matam diretamente as bactérias intracelulares (YASUI, 2014).

Desta forma, a citocina (TNF- α) é capaz de ativar linfócitos TCD8⁺ citotóxicos e promover a maturação de monócitos em células dendríticas ou macrófagos, que induzem a apresentação de antígenos de micobactérias intracelulares. Essa citocina quando produzida no sítio de infecção local permite que os macrófagos, células natural killer (NK) e células LT $\gamma\delta$ possam se reunir no local da infecção, fazendo com que ocorra a ativação dessas células. As células CTL quando ativadas possuem a capacidade de produzir a proteína perforina e TNF- α ,

que orientam os monócitos infectados por *M. tuberculosis* a apoptose, envolvendo a nível intracelular bacilos vivos da tuberculose, bem como, induz a autofagia de células infectadas através de macrófagos ativados (**Figura 4**) (YASUI, 2014).

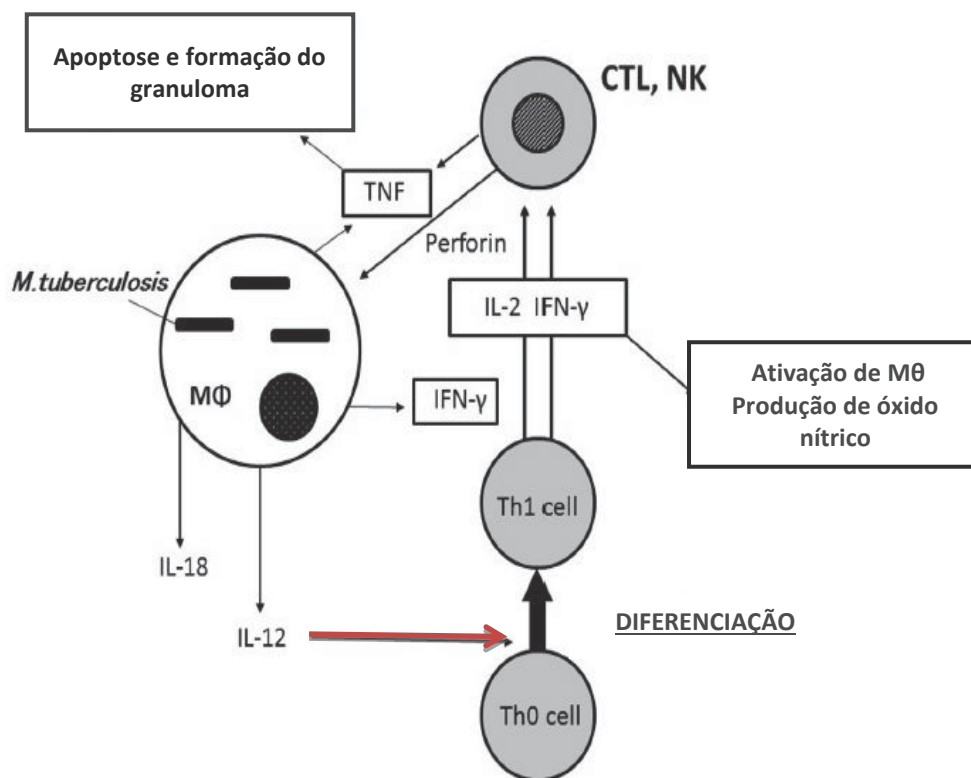


FIGURA 4: Imunidade inata e adaptativa na tuberculose. Abreviaturas: M θ (macrófagos); INF- γ (Interferon gama); TNF (Fator de necrose Tumoral), LTC (Linfócitos T citotóxicos), IL (Interleucina); Th (T helper). **FONTE:** Yasui, *Pediatric Rheumatology*, 2014.

O TNF está envolvido em, pelo menos, quatro funções principais que contribuem para entendimento do processo inflamatório, quais sejam: apoptose, maturação de células dendríticas, ativação da atividade antimicrobiana em macrófagos, bem como, organiza e estrutura o movimento dos leucócitos, porém, a atenuação da resposta imune contra *M. tuberculosis* pode afetar a manutenção da infecção bacteriana em seu estado latente. Assim, o TNF está envolvido na regulação da apoptose de células infectadas por *M. tuberculosis*, pois macrófagos alveolares infectados sofrem apoptose, através de um processo que é pelo menos, parcialmente, mediado por TNF. A indução da apoptose poderá contribuir para proteção matando diretamente a Mycobacteria ou através do reforço da imunidade adaptativa por induzir a apresentação de antígenos micobacterianos por células dendríticas, contribuindo para a eliminação do patógeno. As células dendríticas são as únicas que têm a capacidade de ingerir patógenos no local da infecção e migram para os órgãos linfóides secundários, onde

apresentam o patógeno (antígeno) aos linfócitos T, assim, o TNF é importante para desencadear a maturação das células dendríticas que induzem a migração e regulação positiva de moléculas para ativação de células T. As células dendríticas estão presentes nas camadas epiteliais, incluindo os espaços alveolares do pulmão, onde elas criam uma vigilância vigorosa no trabalho de defesa. Esta localização sugere que elas representam uma primeira linha de defesa do material particulado inalado, incluindo patógenos microbianos. Isto indica que a interação de micobactérias e células dendríticas desempenham um papel essencial, por que os macrófagos, as principais células hospedeiras do bacilo da tuberculose, não expressam níveis significativos de células dendríticas, e os macrófagos alveolares são pobres em células apresentadoras de antígenos. Portanto, o TNF promove a maturação destas células, induzindo deste modo o transporte de antígenos micobacterianos a gânglios linfáticos e o deslocamento de subconjuntos de células T para o local da infecção, para assim, complementar os mecanismos efetores da imunidade inata (STENGER, 2005).

A atividade antimicrobiana do TNF é evidenciada pela combinação da interação entre a citocina IFN- γ no recrutamento de monócitos e linfócitos T específicos para os antígenos no local da infecção por *M. tuberculosis*. Deste modo, camundongos deficientes de TNF produzem quantidades insuficientes de moléculas de óxido nítrico (NO) que induzem a atividade antimicrobiana em macrófagos alveolares durante a tuberculose e não conseguem controlar a doença. No recrutamento de leucócitos para o infiltrado inflamatório, uma das principais funções do TNF é o recrutamento de monócitos e linfócitos T específicos no local da infecção por *M. tuberculosis*. Os mecanismos pelos quais o TNF direciona o movimento de leucócitos incluem a sua ação no endotélio vascular (expressão de moléculas de adesão) e a capacidade de estabelecer gradientes de quimiocinas, bem como, modula a migração de linfócitos B. Considerando os efeitos do TNF sobre a regulação das moléculas de adesão, quimiocinas e seus receptores, e sobre tudo o que foi exposto, é fato que a neutralização do TNF vai perturbar a delicada arquitetura celular do granuloma tuberculoso e favorecer a reinfeção latente por *M. tuberculosis*, observado na **figura 5** (STENGER, 2005).

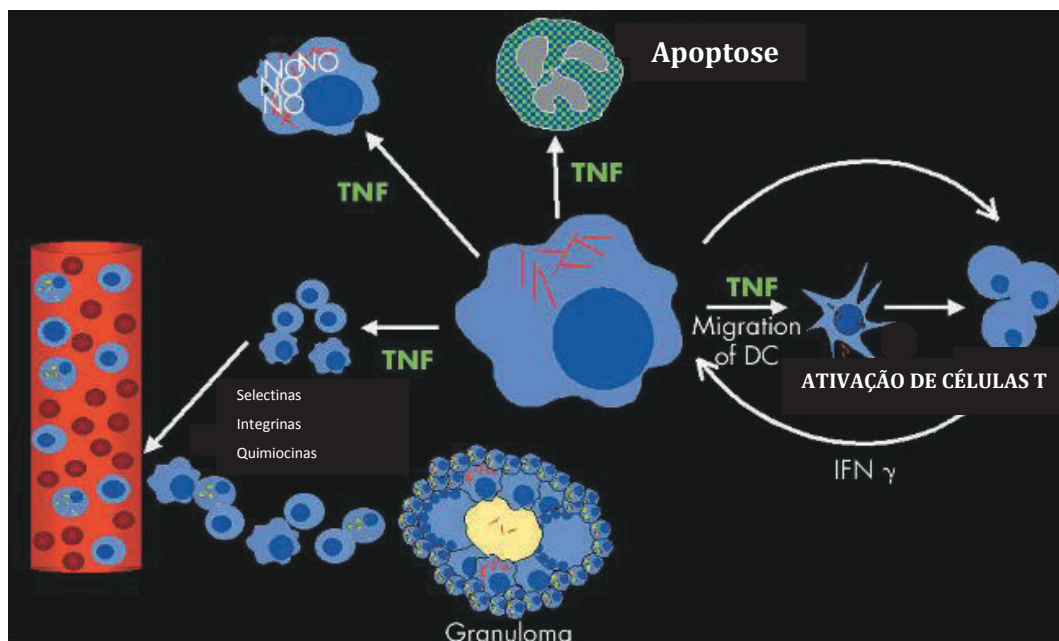


FIGURA 5: Papel do TNF na apoptose, maturação de células dendríticas, ativação da atividade antimicrobiana em macrófagos, recrutamento de leucócitos e manutenção do granuloma.
FONTE: Adaptado de: Stenger, *Ann Rheum Dis*, 2005.

2.3.4 Tuberculose latente (TBL)

Durante a infecção latente, o granuloma fornece o microambiente no qual as células T específicas para antígenos *Mycobacterium tuberculosis* ativam os macrófagos infectados para inibir o crescimento da micobactéria. Embora o granuloma seja o local para matar micobactérias, a linhagem patogênica desenvolve uma variedade de mecanismos para resistir à eliminação mediada pelos macrófagos. Essas micobactérias sobreviventes se tornam dormentes. No entanto, com a diminuição da imunidade celular e da sinalização de citocinas e quimiocinas que mantêm a estrutura do granuloma, pode favorecer a replicação dessas bactérias, levando a reativação da tuberculose (SAUNDERS, BRINTTON, 2007).

A indicação de infecção latente é a formação de granulomas no tecido pulmonar. Granulomas são estruturas esféricas imunes organizadas e compostas, predominantemente, por macrófagos não infectados em torno de um núcleo de bactérias e macrófagos infectados e ativados com células T efectoras localizadas na periferia. Os mecanismos pelos quais o granuloma se forma não estão completamente compreendidos. Porém, é sabido que um fator chave importante para manter o padrão imunológico de controle das bactérias em seu estado de latência no interior do granuloma é o TNF. Estudos em camundongos demonstraram que a

neutralização do TNF ou de seus receptores conduz à formação tardia do granuloma, necrose, infiltração difusa e aumento da carga bacteriana, resultados semelhantes foram apresentados, também, em modelos com primatas não humanos, como modelo de infecção latente (MARINO, 2012).

Segundo Keane *et al.*, (2005), na tuberculose latente o indivíduo apresenta um pequeno número de bacilos latentes viáveis que estão contidos dentro do granuloma. A taxa de replicação dos bacilos confinados dentro do granuloma é lenta, e possivelmente, na maioria das pessoas, nunca causará a doença. No entanto, quando isso acontece os índices de morbimortalidade são elevados (KEANE *et al.*, 2005).

De acordo com a *American Thoracic Society*, classifica-se um indivíduo como portador de infecção tuberculosa latente quando este apresenta um teste tuberculínico (TT) positivo, análise bacteriológica negativa (se realizada) e não apresenta nenhuma evidência clínica ou radiográfica de tuberculose ativa (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2000).

2.3.5 Rastreamento da Tuberculose latente

A imunossupressão crônica é um reconhecido fator de risco para a tuberculose. O rastreio e prevenção da tuberculose em portadores de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas candidatos à terapia imunobiológica têm gerado opiniões de especialistas acerca das terapêuticas imunossupressoras e risco de tuberculose.

O método atualmente recomendado para o rastreio inclui, além de avaliação do risco epidemiológico e realização de radiografia do tórax, o teste cutâneo da tuberculina, e às vezes a dosagem do interferon-gama, após exclusão da tuberculose ativa. Doentes com rastreio positivo devem receber tratamento para a tuberculose latente. Estes doentes podem iniciar a terapia imunobiológica após 1 a 2 meses, desde que a sua adesão seja rigorosa e apresentem boa tolerância à terapêutica profilática (BONFIGLIOLI, 2014).

Segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, o diagnóstico da tuberculose latente é realizado pela positividade do Teste Tuberculínico (TT) associado à exclusão de tuberculose doença. Uma enduração ≥ 10 mm é considerada positiva. Porém, essas diretrizes incluem diferentes grupos de risco, dentre estes podemos destacar uma condição, atualmente abordada no Brasil, que é o tratamento profilático para tuberculose latente em portadores de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas, tais como: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, psoríase e doença de Crohn em candidatos ao uso de

agentes imunobiológicos ou glicocorticoides (prednisona na dose ≥ 15 mg/dia equivalente ao tempo superior a 1 mês de tratamento) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2009).

Portanto, nessa condição se tornou obrigatória à identificação de casos de tuberculose latente antes do início do tratamento com os medicamentos imunossupressores, utilizando para tanto, o rastreamento da tuberculose latente através do TT, RX de tórax e fatores de risco epidemiológicos, exemplificando-se a história de contato com bacilíferos. O TT é considerado positivo, nessa condição, quando apresentar valor ≥ 5 mm, a utilização deste ponto de corte minimiza a interferência das doenças imunomediadas e do tratamento com medicamentos imunossupressores sobre a hipersensibilidade (BONFIGLIOLI, 2014).

A profilaxia para tuberculose latente é recomendada, tendo como primeira escolha a isoniazida na dose de 5-10 mg/kg de peso até 300 mg/dia durante um período de 6 meses, e o tratamento profilático deverá ser realizado no mínimo 1 mês antes do início do tratamento com agentes imunobiológicos, conforme **figura 6**, (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2009).

Devido à maior possibilidade de reativação da tuberculose latente (TBL) durante o tratamento com anti-TNF- α iniciou-se a elaboração de diretrizes direcionadas ao rastreamento e tratamento da tuberculose latente, antes do início da terapia imunobiológica em vários países. As diretrizes foram desenvolvidas localmente, apresentando variações influenciadas pela prevalência da doença e recursos disponíveis. As recomendações internacionais, no caso da Espanha são baseadas em métodos de rastreamento semelhante ao brasileiro, exceto por repetição do TT. Em Portugal, as sociedades portuguesas de Pneumologia e Reumatologia publicaram em 2006 as primeiras recomendações para o diagnóstico e tratamento da tuberculose latente nas doenças inflamatórias articulares em pacientes candidatos a terapêutica com fármacos inibidores do TNF- α e outros imunossupressores, tendo sido posteriormente, revisadas em março de 2008. Tais medidas foram, também, adaptadas aos portadores de outras doenças inflamatórias crônicas imunomediadas. A diferença em relação às Diretrizes Brasileiras e as Diretrizes Portuguesas, é que em Portugal, se o TT for realizado em fase de imunossupressão mesmo que seja negativo, é realizado o tratamento profilático antes de iniciar a terapêutica com anti-TNF- α , após ponderar a relação risco-benefício, sendo que esses países (Espanha e Portugal) apresentam resultados favoráveis para uma população com prevalência de TB mais baixa do que a brasileira (CARMONA *et al.*, 2003; GOMEZ-REINO *et al.*, 2007; FONSECA *et al.*, 2008; TAVARES, 2011).

Dois testes estão disponíveis atualmente para detectar TBL: o Teste Tuberculínico (TT) e IGRA (teste de liberação de IFN- γ). Existem algumas diferenças quanto ao diagnóstico da tuberculose latente durante esse longo prazo de avaliação de pacientes em terapêutica imunobiológica. O TT é o método padrão para identificar a TBL, porém tem baixa especificidade e não discrimina infecção latente por *M. tuberculosis* a partir de uma resposta imune não específica para micobactérias, em indivíduos imunodeprimidos em decorrência de doença ou tratamento, e em indivíduos vacinados com BCG, situações em que a acurácia do teste tuberculínico diminui em razão de falsos negativos e falsos positivos, respectivamente. Por outro lado, o IGRA é um teste mais sensível e específico para TBL, e seu valor preditivo para progressão da TBL a tuberculose doença tem demonstrado ser maior do que a do TT, como observada em casos de indivíduos em contato recente com tuberculose ativa, mas o IGRA não foi validado em pacientes utilizando medicamentos anti-TNF- α (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2009; IANNONE *et al.*, 2014).

No Brasil, a alternativa para o diagnóstico de TBL, realizado pelo TT, são os chamados IGRA. Atualmente, há dois desses testes disponíveis comercialmente: QuantiFERON®-TB Gold (Cellestis Inc., Valencia, CA, EUA) e T-SPOT®.TB (Oxford Immunotec, Abdingdon, Reino Unido). Porém, o uso de IGRA ainda não está validado para o uso de rotina no Brasil, somente na indisponibilidade do teste tuberculínico ocorre à incorporação do IGRA no rol de procedimentos do Sistema Único de Saúde e da saúde suplementar. Por conseguinte, a corrente internacional de diretrizes recomenda o TT em primeiro lugar, e o IGRA se houver risco de exposição prévia ao *Mtb* ou história de vacinação recente com BCG, exceto na Suíça, onde o TT foi descartado e o IGRA é o único teste diagnóstico para detectar tuberculose latente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2009; IANNONE *et al.*, 2014).

Todas as diretrizes internacionais recomendam fortemente a avaliação dos fatores de risco para a infecção por TB, precisamente, através da história clínica dos pacientes para identificar exposição prévia ao *Mtb*, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), imunossupressores, e doenças subjacentes que predisõem a reativação da tuberculose, tais como diabetes, cirrose, e alcoolismo. A radiografia de tórax tem significado importante na detecção de alterações pulmonares específicas da tuberculose latente, compatíveis com complexo de Gohn e lesões residuais que obrigam a excluir a TB ativa. Todas as diretrizes recomendam uma radiografia de tórax. Além disso, as diretrizes japonesas recomendam a realização de uma tomografia computadorizada de tórax, sempre que possível. Em todos os

países a profilaxia para tuberculose latente é recomendada. O medicamento de primeira escolha é a isoniazida, durante 6 meses ou 9 meses, em países como a Itália, Espanha, França, Canadá, Nova Zelândia, Austrália e Japão a profilaxia é realizada por um período de 9 meses. Além disso, existe uma alternativa à isoniazida, o tratamento de quatro meses com rifampicina. No entanto, a eficácia deste regime profilático para tratamento só foi validado em pacientes infectados pelo HIV (IANNONE *et al.*, 2014).

Portanto, muitos países lançaram recomendações para diagnosticar e tratar a tuberculose latente em pacientes selecionados antes de iniciar a terapêutica com inibidores do TNF- α , as diretrizes, também, foram estendidas para outras terapias imunossupressoras não biológicas (BONFIGLIOLI, 2014; IANNONE *et al.*, 2014).

Entretanto, há um consenso geral que todos os pacientes devem ser submetidos à triagem para TB antes de começar a terapêutica com medicamentos imunobiológicos, e se diagnosticado tuberculose latente, devem realizar o tratamento profilático de 1 a 2 meses antes da terapia imunobiológica (IANNONE *et al.*, 2014).



- Ausência de TT: utilizar IGRA
- Ausência de TT e IGRA: considerar epidemiologia e fatores de risco
- Iniciar isoniazida um mês antes do agente imunobiológico
- Seguimento: não é necessário repetir TT rotineiramente
- Vigilância clínica para reexposição a TB

FIGURA 6: Rastreamento da tuberculose latente, segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2009) e do Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2012. **FONTE:** Adaptado de: Bonfiglioli, KR. **Revista Paulista de Reumatologia**, 2014.

2.3.6 Tratamento profilático da tuberculose latente e avaliação do risco de toxicidade com isoniazida

O Ministério da Saúde destaca algumas condições que devem ser consideradas prioritárias no processo de avaliação de contatos e tratamento profilático da tuberculose latente: crianças menores de 5 anos, pessoas portadoras de condições consideradas de alto risco: transplantados, pacientes em uso de medicamentos imunossupressores: corticoides e agentes anti-TNF- α , insuficiência renal, dentre outras (DESSUNTI *et al.*, 2013).

Existem várias diretrizes e recomendações internacionais para o tratamento da tuberculose latente, como: *American Thoracic Society* (ATS), *Centers for Disease Control* (CDC), *British Thoracic Society* (BTS), bem como, diretrizes nacionais definidas pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), editadas em 2009, estas são muito semelhantes, mas diferem um pouco nas categorias de risco e não incluem critérios de idade (LOBUE; MENZIES, 2010).

Conforme as diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia o tratamento da TBL está indicado para diferentes condições clínicas, inclusive, em candidatos ao uso de agentes imunobiológicos ou glicocorticoides, ou seja, prednisona na dose ≥ 15 mg/dia equivalente ao tempo superior a 1 mês de tratamento, assintomáticos e com radiografia de tórax normal, e nenhuma evidência clínica de tuberculose ativa. O medicamento atualmente indicado é a monoterapia com isoniazida na dose de 5-10 mg/kg de peso até 300 mg/dia por 6 meses (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2009).

O tratamento da infecção tuberculosa latente tem sido um componente essencial dos programas de controle da TB em muitos países por décadas, porque foi reconhecido pela primeira vez que o desenvolvimento da doença poderia ser evitado. Depois da descoberta da isoniazida no tratamento da tuberculose doença, verificou-se sua eficácia, também, na prevenção da doença em sua forma latente. Durante várias décadas, a isoniazida foi o único regime para terapia da tuberculose latente (LOBUE; MENZIES, 2010).

A isoniazida é um medicamento antituberculose sintético derivado do ácido isonicotínico, empregada no tratamento da tuberculose desde 1952. Tem ação bacteriostática ou bactericida dependendo de sua concentração no sítio da infecção e da susceptibilidade do bacilo. Vários mecanismos têm sido propostos para esclarecer a sua ação, entre eles, a interferência no metabolismo bacilar produtor de proteínas, ácidos nucleicos, carboidratos e

lipídios. Uma de suas principais ações parece ser a inibição da síntese do ácido micólico do bacilo, o que resulta na quebra da parede bacilar (PINHEIRO, 2003).

A isoniazida age principalmente em bacilos de multiplicação ativa. Sob o efeito do medicamento, uma ou duas multiplicações ainda podem ocorrer, até a cessação total da multiplicação bacilar. Por ser um medicamento de alta potência, indutora de índices relativamente baixos de resistência, pouco tóxica e de baixo preço, a isoniazida tem papel fundamental ao lado da rifampicina nos esquemas de primo tratamento da tuberculose. A isoniazida é bem absorvida por via oral, e a sua distribuição ocorre amplamente pelos tecidos corporais, inclusive no líquido cefalorraquidiano. A concentração máxima da isoniazida é alcançada dentro de 1 a 2 horas após administração oral. Vale ressaltar que a ingestão do medicamento junto com alimentos ou com antiácidos pode reduzir tanto a absorção quanto a concentração sérica máxima do medicamento (HURWITZ; SCHLOZMAN, 1974).

A monoterapia com isoniazida, dado a eficácia, se tomado corretamente, continua a ser atualmente o esquema padrão do tratamento profilático. No entanto, a terapia com isoniazida pode acarretar alguns problemas: para maximizar a eficácia, é recomendado o tratamento por um período de 9 meses, o que reduz, substancialmente, a adesão dos pacientes ao tratamento e a toxicidade pode ocorrer, o que exige acompanhamento dos níveis das transaminases hepáticas. Além disso, o risco de toxicidade grave é motivo de preocupação. Como resultado destes problemas, tem-se considerado o interesse em encontrar regimes de tratamentos mais curtos, mais seguro e menos onerosos, com eficácia semelhante. Nos últimos 20 anos, houve interesse em assegurar esquemas com diferentes medicamentos, individualmente ou em combinação, bem como, diferentes esquemas de dosagem (LOBUE; MENZIES, 2010).

Todavia, o tratamento da tuberculose latente, quando seguido corretamente, contribui para evitar o aparecimento da tuberculose doença em suas várias formas. O uso da isoniazida reduz em 60 a 90% o risco de adoecimento, estando na dependência da duração e adesão ao tratamento. A isoniazida é recomendada como um medicamento com excelente eficácia em imunocomprometidos, dados derivados de vários estudos em pacientes com HIV, tratados com isoniazida por um período de 9 meses, estimou uma eficácia de aproximadamente 90%. Este regime é recomendado pela *American Thoracic Society* (ATS). Enquanto, para o regime de seis meses, a eficácia varia entre 65% e 69%. Alguns estudos indicam que o regime de quatro meses de rifampicina é tão eficaz quanto o esquema de três meses de isoniazida e rifampicina. As recomendações atuais de diferentes países, indicam o

tratamento com isoniazida por 9 meses (nível de evidência C e D), sendo um dos mais consensuais entre às opiniões dos especialistas no assunto. Pesquisas com ensaios clínicos para tratamento profilático, ainda são raros no Brasil, o que reforça a importância de dados concretos sobre a eficácia e segurança desta estratégia preventiva (SOUZA *et al.*, 2009; DESSUNTI *et al.*, 2013; NICHOLAS *et al.*, 2014).

O risco de desenvolver hepatotoxicidade não impede a prevenção da reinfeção da tuberculose latente, através do tratamento com isoniazida. Além disso, o aconselhamento a todos os pacientes em tratamento profilático sobre a adesão é um fator preponderante, e a monitorização clínica das enzimas hepáticas em regimes mensais ou quinzenais é recomendada para pessoas com mais de 35 anos, alcoolistas crônicos, pessoas infectadas pelo HIV, indivíduos com doenças hepáticas crônicas, uso prolongado de medicações com potencial hepatotóxico. Além da toxicidade hepática, a isoniazida está associada com a toxicidade no sistema nervoso central e periférico, na redução dos níveis de vitamina B6 com potencial para desenvolver neuropatia periférica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2009; LOBUE; MENZIES, 2010).

No entanto, as reações adversas são pouco frequentes e em geral não determinam a suspensão do tratamento profilático. A hepatopatia ocorre raramente, ao contrário do que se pensava, não havendo necessidade de acompanhamento laboratorial. Queixas gástricas, urticária, prejuízo da memória, dificuldades no aprendizado, sonolência excessiva, insônia, são também incomuns. No caso da escolha do regime terapêutico com rifampicina, devem ser consideradas as interações com outros medicamentos, pois a rifampicina é considerada, um potente indutor enzimático do CYP450. Em relação à monoterapia com isoniazida, como a população bacilar nesses indivíduos é pequena, não há risco de seleção de cepas resistentes durante o tratamento profilático (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2009; LOBUE; MENZIES, 2010).

A suspensão do tratamento profilático com isoniazida, devido à hepatotoxicidade após o início do tratamento está condicionada a elevação dos níveis séricos das transaminases hepáticas: Alanina Aminotransferase (AST) e Aspartato aminotransferase (ALT), quando estiver acima de três a cinco vezes o limite superior de normalidade (LSN), com ou sem icterícia, ou com icterícia (com ou sem aumento de ALT e AST) ou com sintomas hepáticos, nestes casos, deve-se suspender o esquema e investigar abuso de álcool, doença biliar ou uso de outros medicamentos com potencial hepatotóxico. Se houver história de alcoolismo, utilizar piridoxina 50 mg/dia para a prevenção da neurite periférica. Uma alteração do regime

terapêutico para um esquema menos hepatotóxico com 4R (4 meses de rifampicina) pode ser considerado quando a hepatotoxicidade for considerada grave e limitante do tratamento para tuberculose latente com isoniazida (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2009; NICHOLAS *et al.*, 2014).

2.3.7 Risco de tuberculose ativa associada ao uso de glicocorticoides no tratamento de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas

Os glicocorticoides sistêmicos possuem ação anti-inflamatória e exercem um efeito depletor na imunidade celular, diminuem o número de linfócitos circulantes e reduz a produção de citocinas, exemplificando-se: a interleucina-1 (IL-1) e TNF- α . O seu benefício está comprovado no alívio sintomático em pacientes portadores de doenças inflamatórias imunomediadas. Estudos recentes demonstram que os glicocorticoides quando iniciados precocemente e em baixas doses, ou seja, inferiores a 10 mg/dia associado ao uso de MMCD convencionais têm capacidade de retardar a progressão radiológica das lesões articulares associadas à artrite reumatoide. No entanto, devido ao seu potencial imunossupressor e a sua capacidade em suprimir a reatividade do hospedeiro à tuberculina, a *British Thoracic Society* (BTS) recomenda desde 2000, a realização do rastreio da TB em todos os pacientes tratados com doses de prednisona ou equivalente superiores a 15 mg/dia durante um período superior ou igual a um mês devido ao risco presumido de TB (BRITISH THORACIC SOCIETY, 2005; SMOLEN *et al.*, 2014)

De acordo Font *et al.*, (2003) os corticoides sistêmicos estão entre os tratamentos anti-inflamatórios mais comuns em doenças inflamatórias. O uso de esteroides e idade mais avançada predis põem ao aumento de infecções e da mortalidade em pacientes com patologias imunomediadas, principalmente, em relação ao tempo de exposição e o risco de infecções graves, como a tuberculose, particularmente, quando utilizados durante um período prolongado (superior a 1 mês) e em doses diárias moderadas de prednisona (ou seu equivalente) superiores a 10 mg ou doses acumuladas superiores a 700 mg (FONT *et al.*, 2003).

Na pesquisa de Font *et al.*, (2003) realizada em Madrid, o autor descreve a incidência e características da infecção causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes com doenças autoimunes em um período de nove anos, sendo registrada uma incidência de 153 por 100.000 pacientes-ano. Durante o período de estudo, foram notificados

15 casos de tuberculose. Destes, oito tinham o diagnóstico de artrite reumatoide e três eram portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico. E, catorze dos 15 pacientes tinham recebido medicamentos modificadores do curso da doença concomitante ao uso de prednisona, sendo o tempo médio desde o início do tratamento até o desenvolvimento da tuberculose, aproximadamente 24 meses. Portanto, os dados desse estudo indicam que os pacientes com doenças reumatológicas têm uma taxa de incidência maior para o desenvolvimento de tuberculose em relação à população geral. Na época, a taxa de incidência de TB na população geral de Madrid era de 26 casos por 100.000 habitantes (FONT *et al.*, 2003).

O Risco Relativo (RR) de TB associado ao uso de glicocorticoides é independente de outros fatores de risco para TB na população em geral e que foram analisados por Jick *et al.*, (2006), tais como: Índice de Massa Corporal (IMC) < 20, diabetes, tabagismo ativo, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou tratamento com MMCD convencionais. Neste estudo, verificou-se, ainda, que 25% do risco esperado de TB estava associado aos corticoides, com OR 4,3 (1,6-11,1), e que os doentes com TB apresentavam uma probabilidade 5 vezes maior quando estavam em tratamento com glicocorticoides no momento do diagnóstico da tuberculose. A incidência de TB foi superior nos doentes que receberam tratamento recente com glicocorticoides (120 dias antes do diagnóstico). A magnitude da associação entre exposição aos glicocorticoides e desenvolvimento de TB foi significativamente maior para doses de prednisona superiores ou iguais a 15 mg/dia quando comparada com doses inferiores a 15 mg/dia, sendo o OR de 7,7 e 2,8, respectivamente. A associação entre TB e dose cumulativa foi evidente, a partir de doses de 1000 mg (JICK *et al.*, 2006).

2.3.8 Risco de tuberculose ativa associada ao uso de MMCD no tratamento de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas.

Os principais Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD) usados no tratamento de doenças inflamatórias crônicas, principalmente, artrite reumatoide (AR) e espondilite anquilosante (EA), são: metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina, sulfassalazina e azatioprina. O metotrexato constitui o tratamento de primeira linha de doentes com AR, em monoterapia ou associação com os medicamentos acima relacionados. Uma coorte populacional canadense, inclusive, observou uma redução na frequência de infecções com o uso de MMCD, uma possível explicação para esse achado seria o efeito benéfico do

controle da inflamação decorrente do uso de MMCD, contrabalanceando o potencial imunossupressor desses medicamentos, resultando em um efeito neutro em relação às infecções (LACAILLE *et al.*, 2008).

Em outra análise populacional com 609 pacientes portadores de artrite reumatoide não foi encontrado aumento no número de infecções com o uso de MMCD. No estudo, os autores chegaram à conclusão de que os principais fatores de risco para o surgimento de infecções em pacientes com artrite reumatoide são a presença e o número de infecções prévias, presença de comorbidades, maior duração e gravidade da doença, idade avançada, sexo feminino e nível socioeconômico precário (DORAN *et al.*, 2002).

Outro fator de risco encontrado no estudo de Lacaille *et al.*, (2008) e em outros estudos foi o uso de corticoides, de maneira isolada ou em associação com os MMCD. O risco de infecções chega a ser quase duas vezes maior em pacientes que fazem uso de corticoides associado aos MMCD, com Risco Relativo (RR): 1,63 (IC 95%: 1.5-1.77; $p < 0,0001$) ou com uso isolado de corticoide: RR de 1,9 (IC 95%: 1,75-2,05; $p < 0,0001$), bem como, no estudo de Doran *et al.*, (2002), em que o uso de corticoide, foi um forte preditor de infecção ($p < 0,004$). Esse dado reforça a importância de se tentar reduzir ao máximo a exposição aos corticoides, visto que esse é um dos poucos fatores de risco modificáveis (DORAN *et al.*, 2002; LACAILLE *et al.*, 2008).

Não existe consenso na literatura quanto ao risco de TB associado aos MMCD clássicos, nomeadamente, o metotrexato. Alguns estudos analisaram o risco de infecções com o uso de MMCD isolados, sendo o metotrexato o medicamento mais estudado, com resultados mistos. Na pesquisa de Brassard *et al.*, (2006) foi analisado retrospectivamente 50 casos de TB em 24.282 em pacientes com AR, e verificou-se que os pacientes medicados com metotrexato, leflunomida e ciclosporina apresentaram um RR significativo 3,0 vezes maior de desenvolver tuberculose. Nesse estudo, o RR ajustado para cada MMCD foi maior para a leflunomida (11,7) e para a ciclosporina (3,8) em comparação ao metotrexato (3,4). O RR de TB associado aos MMCD convencionais aumentou significativamente durante tratamento prolongado (superior a 1 ano) e com o número de prescrições a partir de 6 prescrições por ano, o que sugere um risco cumulativo. É importante citar um estudo recente, Abasolo *et al.*, (2015), demonstrou que o metotrexato foi o medicamento com menor taxa de incidência e risco relativo para infecções (BRASSARD *et al.*, 2006; ABASOLO *et al.*, 2015).

Todavia, não foi encontrado aumento no risco de infecções com o uso de baixas doses de azatioprina para artrite reumatoide. Também não há evidência de aumento no risco

com hidroxicloroquina e sulfassalazina. Porém, no estudo de Wolfe *et al.*, (2006), foi encontrada uma associação entre o uso de leflunomida e risco aumentado para hospitalização por pneumonia, os autores relataram um RR de 1,2 (95% IC: 1,0-1,5) para leflunomida. E no registo brasileiro de farmacovigilância no uso de agentes imunobiológicos não foram relatadas ocorrências de TB em 287 pacientes do grupo de pacientes com doenças reumatológicas que receberam MMCD convencionais durante seguimento com 1037 pacientes (WOLFE *et al.*, 2006; TITON *et al.*, 2011; GOH *et al.*, 2013; MOTA *et al.*, 2015).

Portanto, a segurança no emprego de MMCD em pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas não está plenamente estabelecida. Evidências do risco de infecções graves associado a estes medicamentos descritos na literatura através de ensaios clínicos controlados ou de estudos mais longos, ou seja, longitudinais, ainda, são raros.

2.3.9 Risco de tuberculose ativa associada ao uso de agentes imunobiológicos no tratamento de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas

Terapias imunobiológicas são substâncias farmacológicas que por derivarem de processos biotecnológicos, recebem uma denominação de agentes imunobiológicos. Seu desenvolvimento tem representado um avanço no tratamento de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas, principalmente, doenças reumáticas. Estes agentes imunobiológicos, que atualmente estão disponíveis no Brasil, têm como alvo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), o receptor de IL-6 (Tocilizumabe) e IL-1 (Anakinra), linfócitos B (Rituximabe) e coestimulação de células T (Abatacepte), são altamente eficazes em minimizar sinais e sintomas, e em desacelerar ou prevenir os danos estruturais nas doenças reumáticas. São indicados, tanto como monoterapia ou em combinação com MMCD sintético para doenças inflamatórias e autoimunes, demonstrados na **figura 7** (ROTH; FINCKH, 2009; WOODRICK; RUDERMAN, 2011).

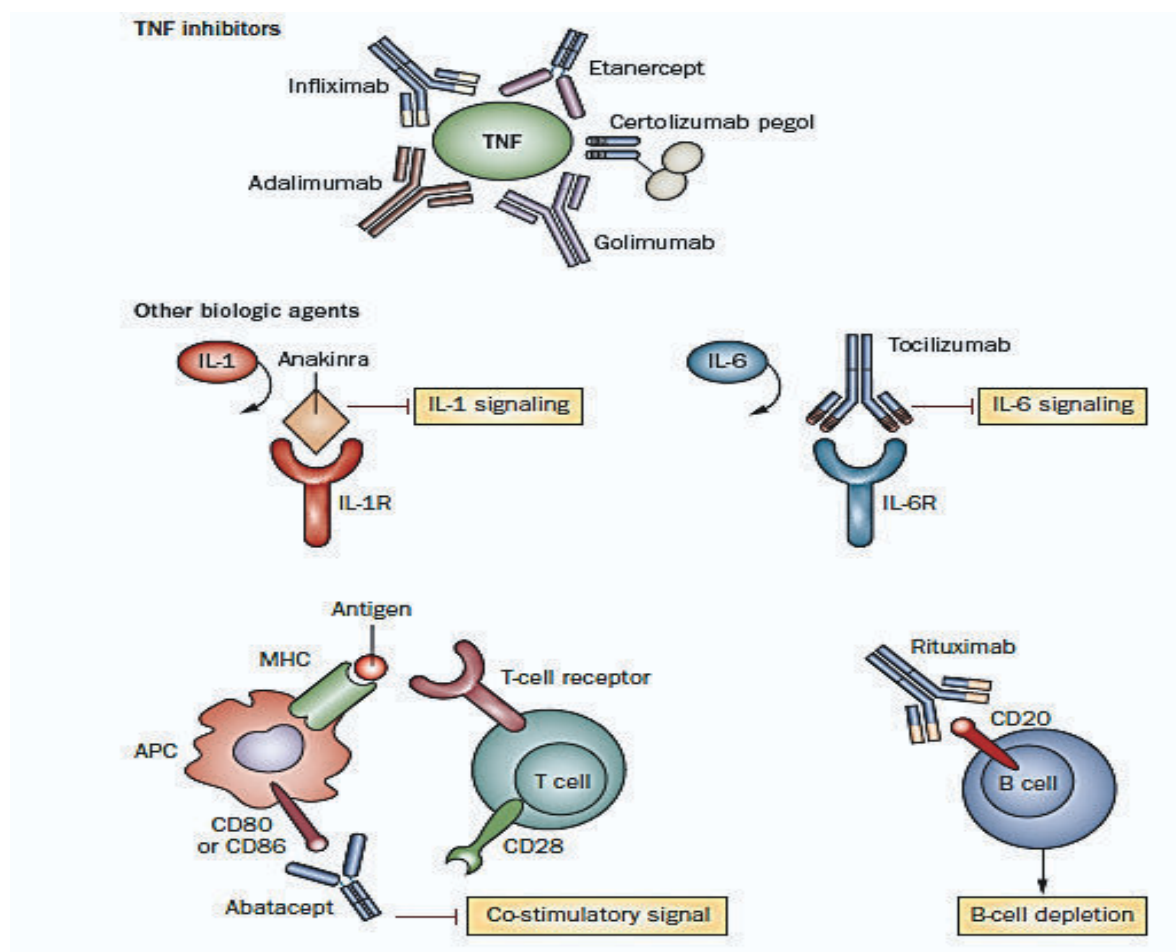


FIGURA 7: Resumo de terapias imunobiológicas utilizadas no tratamento da artrite reumatoide e doenças inflamatórias crônicas imunomediadas. A maioria dos agentes imunobiológicos aprovados até 2011 são inibidores de TNF- α , compreendendo os Anticorpos Monoclonais Humanos: golimumabe e adalimumabe; infliximabe (um anticorpo monoclonal quimérico IgG1); etanercepte (um receptor de TNF-Fc, da proteína de fusão); e certolizumabe pegol (um anticorpo humanizado peguilado Fab, fragmentado). E, outros agentes antagonistas com diferentes alvos: anakinra IL-1R; abatacepte bloqueador da coestimulação do linfócito T (CTLA-4-Fc da proteína de fusão), o qual modula a via de células T co-estimuladora; o tocilizumabe anticorpo humanizado, bloqueador do receptor de interleucina-6, que se liga a IL-6R; o rituximabe um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20 de células B, depletor de linfócitos B. Abreviatura: CTLA-4, antígeno de linfócito T citotóxico 4. **FONTE:** Adaptado de: Woodrick e Ruderman. **Revista Nature**, 2011.

No entanto, com a introdução de terapias imunobiológicas para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas, obteve-se um aumento significativo nos casos de TB, relatados em um banco de dados clínicos criado para acompanhar pacientes que iniciaram a terapia imunobiológica. Estes registros foram realizados, inicialmente, na Espanha no ano de 2000 (BIOBADASER), sendo encontrados 17 casos confirmados de tuberculose, em uma coorte de 1.540 pacientes que receberam anti-TNF- α (HAMILTON, 2003).

Portanto, gerou-se uma preocupação especial com o Brasil, visto que é um país ao qual a tuberculose é uma doença endêmica, e os novos medicamentos utilizados para o

tratamento de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas, como os anti-TNF- α tem influenciado no desenvolvimento de infecções oportunistas. No Registro brasileiro de monitorização de terapias imunobiológicas, ocorre a coleta ativa de informações de pacientes que aderem ao tratamento com agentes imunobiológicos, sendo relatados os eventos adversos relevantes que são percebidos durante e após o uso de agentes imunobiológicos em longos períodos. Nos anos de 2009 a 2010 foram registrados três casos de tuberculose no grupo que receberam agentes imunobiológicos, representando maior incidência do que aquela da população brasileira geral. Infecções foram observadas em 23% dos pacientes do grupo dos agentes imunobiológicos, sendo o trato respiratório superior o local mais comumente afetado (TITON *et al.*, 2011).

Na manutenção das doses de quaisquer agentes anti-TNF- α , tanto no início quanto ao final de anos de tratamento, o mais frequente e importante dentre os eventos adversos é representado pelas infecções. Geralmente, as infecções costumam ser bacterianas ou virais, afetando principalmente o trato respiratório, pele, partes moles e trato urinário. O risco de hospitalização por infecção bacteriana é duas vezes maior no paciente em uso de anti-TNF- α do que nos pacientes em uso de metotrexato isolado; este risco aumenta quatro vezes quando se considera o primeiro semestre de tratamento (MOTA *et al.*, 2015).

Como complicação infecciosa, a tuberculose exige especial atenção, devido ao papel do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) ser relevante na formação e na manutenção da integridade do granuloma. A maior parte dos casos de tuberculose ativa ocorre nos primeiros meses de tratamento com anti-TNF- α e a frequência de tuberculose extrapulmonar e apresentações atípicas é maior em pacientes em uso de agentes anti-TNF- α . Estudos observacionais e metanálises procuraram avaliar diferença no risco de tuberculose entre os diversos agentes anti-TNF- α e os resultados são conflitantes. O entendimento vigente é que se houver diferença, esta não seria de significância clínica. O risco de reativação de tuberculose parece ser menor com outros agentes imunobiológicos, mas não há dados definitivos, motivo pelo qual se indica triagem para tuberculose latente e seu tratamento profilático em todos os pacientes que deverão usar agentes imunobiológicos e com critérios de rastreamento positivo (MOTA *et al.*, 2015).

3.4. Identificação dos medicamentos utilizados nas doenças inflamatórias crônicas imunomediadas e risco teórico de reativação da TB.

Os agentes imunobiológicos são moléculas de natureza proteica, semelhantes a proteínas animais ou humanos, apresentam tamanho molecular relativamente grande, sendo, por isso, administradas por via parenteral (subcutânea; intramuscular ou intravenosa). São proteínas recombinantes, criadas por engenharia genética, que podem ser anticorpos monoclonais, proteínas de fusão ou citocinas humanas recombinantes que bloqueiam, neutralizam ou antagonizam alvos específicos do processo inflamatório (ABULAFIA; FELIX, 2009).

Os anticorpos monoclonais podem ser: quiméricos, humanizados ou humanos. Os primeiros são obtidos, combinando a parte variável de uma imunoglobulina (Ig), oriunda de rato, e a parte constante de origem humana; os humanizados são gerados através da substituição de aminoácidos individuais por sequências específicas de anticorpos monoclonais murinos, num arcabouço humano, e os humanos são gerados através da engenharia genética, em ratos, de onde são obtidas sequências específicas de anticorpos. Esses anticorpos se ligam, tanto ao TNF- α (fator de necrose tumoral alfa) circulante quanto ao transmembrana (adalimumabe e infliximabe), ou a receptores celulares (MOTA *et al.*, 2015).

Já as proteínas de fusão são resultado da união da porção Fc, constante de uma IgG humana, com o domínio extracelular, de um receptor de superfície de células com atividade imune. Essa molécula, assim constituída, se liga a receptores complementares da superfície de outras células imunes, bloqueando a ligação da verdadeira molécula participante do curso da resposta normal, ou liga-se a citocinas, como o TNF- α circulante, a linfotóxina- α e fracamente a citocina TNF- α da membrana celular (etanercepte). Desse modo, tanto os anticorpos monoclonais como as proteínas de fusão bloqueiam a emissão dos sinais necessários para a propagação da resposta imune (ABULAFIA; FELIX, 2009).

A nomenclatura dos agentes imunobiológicos se baseia na utilização de sufixos, que identificam a sua natureza: anticorpo monoclonal ou proteína de fusão.

- **XIMABE** = anticorpo monoclonal quimérico;
- **ZUMABE** = anticorpo monoclonal humanizado.
- **HUMABE** = anticorpo monoclonal humano;
- **CEPTE** = proteína de fusão.

No quadro 1, observa-se a identificação dos diferentes agentes imunobiológicos, segundo a indicação, mecanismo de ação e risco teórico de reativação da tuberculose.

Quadro 1: Medicamentos imunobiológicos para tratamento de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas.

Medicamentos	ATC*	Indicação**	Mecanismo de Ação	Risco teórico de TB***
Abatacepte	L04AA24	AR	Inibe a ativação dos linfócitos T, ao inibir a sua via de coestimulação.	SI
Adalimumabe	L0AB04	AR, EA, PS, DC	Inibe o TNF- α , ao se ligar aos receptores de TNF na superfície celular.	+++
Bevacizumabe	L01XC07	AR	Anticorpo humano, monoclonal anti-fator de crescimento do endotélio vascular	SI
Certolizumabe pegol	-	AR, DC	Inibe o TNF- α , ao se ligar às formas solúvel e transmembrana de TNF- α .	+++
Etarnecepte	L04AB01	AR, EA, PS	Inibe o TNF- α , ao se ligar à forma solúvel do TNF- α e ao TNF- α ligado à superfície celular.	+++
Golimumabe	L04AB06	AR, EA	Inibe o TNF- α , ao se ligar às formas solúvel e transmembrana de TNF- α .	+++
Infliximabe	L04AB02	AR, EA, PS, DC	Inibe o TNF- α , ao se ligar às formas solúvel e transmembrana de TNF- α .	+++
Rituximabe	L01XC02	AR	Provoca a destruição dos linfócitos B, ao se ligar aos marcadores CD20 na superfície celular.	SI
Tocilizumabe	L04QC07	AR	Inibe a sinalização mediada pelos receptores de interleucina-6 (IL-6)	SI
Ustekinumabe	L04AC05	PS	Anticorpo monoclonal IgG1 κ anti-interleucina (IL)-12/23	SI

*ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification 5º nível (Substância Química), **AR (artrite reumatoide), EA (espondilite anquilosante), DC (doença de Crohn), PS (psoríase). **FONTE:** ***Apresentação do risco relativo de TB (+fraco, ++ moderado e +++ forte), SI (sem informação), Adaptado de LIOTÉ, (2008). Tuberculose, agents anti-TNF et autres immunosuppresseurs: évolution des stratégies de prévention. **Rev. Mal. Respir.**

No quadro 2, verifica-se, também, a influência de medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) e glicocorticoides, classes terapêuticas utilizadas constantemente nas doenças inflamatórias crônicas imunomediadas, com efeitos anti-inflamatórios, analgésicos, imunomoduladores e imunossupressores. Esse tipo de tratamento farmacológico

é a principal terapia para os pacientes com doenças inflamatórias crônicas ativas; e objetiva induzir a remissão clínica, controlar os sintomas e reduzir a taxa de progressão da doença, porém podem ter algum efeito sobre o risco teórico de reativação da TB ou potencializar esse risco quando usado concomitantemente com os agentes imunobiológicos (LIOTÉ, 2008, BRATS, 2012).

Quadro 2: Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD) e glicocorticoides no tratamento de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas.

Medicamento	ATC*	Indicação**	Mecanismo de Ação	Risco teórico de TB***
Azatioprina	L04AX01	AR, EA, DC	Bloqueio de linfócitos T ativados	+
Ciclosporina	L04AD01	AR, EA, PS	Inibe o 1º sinal de ativação dos Linfócitos T	+
Ciclofosfamida	L01AA01	AR, EA,	Ação citotóxica direta, ocasionando redução da população de linfócitos T e B	+
Hidroxicloroquina e Cloroquina	P01BA02	AR, EA	Inibição da síntese de interleucinas (IL-1, IL-6), pela inibição do receptor toll-like e inibição das funções lisossomais dos fagócitos e macrófagos.	SI
Leflunomida	L04AA13	AR, EA	Bloqueio de linfócitos T ativados	+
Mesalazina	A07EC02	DC	Inibe a ativação do fator nuclear kappa-beta (NF- κ β). Redução da sinalização do receptor do TNF- α	SI
Metotrexato	L01BA01	AR, EA, PS, DC	Inibe a síntese de purinas e pirimidinas bloqueando a expressão de linfócitos T ativados.	++
Prednisona	A07EA03	AR, EA, DC	Inibe toda a reação inflamatória imunomediadas	++
Sulfassalazina	A07EC01	AR, EA, DC	Inibe a ativação do fator nuclear kappa-beta (NF- κ β). Reduzindo a sinalização do receptor do TNF- α	SI

*ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification 5º nível (Substância Química), **AR (artrite reumatoide), EA (espondilite anquilosante), DC (doença de Crohn), PS (psoríase). **FONTE:** ***Apresentação do risco relativo de TB (+fraco, ++ moderado e +++ forte), SI (sem informação), Adaptado de LIOTÉ, (2008). Tuberculose, agents anti-TNF et autres immunosuppresseurs: évolution des stratégies de prévention. **Rev. Mal. Respir.**

3. RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

A primeira experiência com os inibidores do TNF- α deu-se no início dos anos 90, onde foram avaliados 20 casos de uso dessa terapia imunobiológica com boa tolerância e redução nos índices da inflamação. Estudos realizados em 1994 mostraram evidente resposta farmacológica quando comparado com um grupo placebo. Após 20 anos os agentes imunobiológicos continuam a exercer influência na melhoria dos resultados terapêuticos e na qualidade de vida dos pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas, bem como, na redução da morbimortalidade desses pacientes, porém os médicos de diversas especialidades precisarão de mais experiência clínica para usar rotineiramente esses compostos e entenderem, além de seus mecanismos básicos de ação, a eficácia, e principalmente, a segurança (SCHEINBERG, 2003).

Apesar de todo esse progresso, seu uso vem sendo limitado pelo risco potencial de reativação da tuberculose e de outras infecções oportunistas, exigindo muita prudência na sua prescrição. Portanto, é indispensável diagnosticar a tuberculose latente antes do início do tratamento com esse grupo de medicamentos e instituir o tratamento profilático.

Em diferentes estudos as taxas de incidência de TB no uso de agentes imunobiológicos podem ser descritas como: Infliximabe 1,5/1000 pacientes-ano, adalimumabe 0,9/1000 pacientes-ano e etarnecepte 0,5/1000 pacientes-ano (Dixon *et al.*, 2006). Vários estudos relatam um maior risco de reativação da tuberculose com o infliximabe, seguido do adalimumabe, e outros estudos descobriram que o infliximabe ou o adalimumabe possui um risco aumentado de 3 a 4 vezes de desenvolvimento de TB ativa, em comparação ao etarnecepte (DIXON *et al.*, 2006; NICOLAS *et al.*, 2014).

Baseado no crescente número de pacientes com indicação de agentes imunobiológicos em nosso país, cuja epidemiologia em relação à tuberculose é classificada como endêmica de médio risco de adoecimento, é relevante à proposta de rastrear os pacientes candidatos ao uso dos anti-TNF- α e avaliar a segurança e efetividade do tratamento profilático com isoniazida nos pacientes com rastreamento positivo para tuberculose latente no uso desta terapia.

Em estudo recente de Ayieko *et al.*, (2014), os autores demonstraram que a isoniazida reduz o risco de desenvolver tuberculose em quase 60% no grupo de crianças na primeira infância, com idade ≤ 15 anos e diagnosticadas com HIV, que fizeram tratamento profilático com INH (RR: 0,44; IC 95% 0,31-0,55; $p < 0,001$) em condições de imunossupressão semelhante aos pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas (AYIEKO *et al.*, 2014).

Em relação à segurança, um estudo recente de Castro *et al.*, 2014, no qual os autores determinaram a incidência e os fatores de risco relacionado a maior toxicidade associada a primeira linha de tratamento com os medicamentos antituberculose para infecção latente e TB ativa durante um período de 10 anos, foi encontrada uma taxa de incidência de hepatite medicamentosa associada à tuberculose latente, no tratamento profilático com isoniazida de apenas 0,1%, que é semelhante às taxas publicadas em estudos recentes (CASTRO *et al.*, 2014).

As pesquisas têm relatado que a maioria dos casos de reativação de tuberculose devido à administração de inibidores de TNF- α ocorre na fase inicial do tratamento, com o tempo médio entre 12-17 semanas nos registros de casos de tuberculose doença. Porém, no estudo recente de Nicolas *et al.*, (2014), os casos de tuberculose ativa aconteceram no período de até dois anos após o início da terapia com inibidores do TNF- α , enfatizando a importância de uma vigilância prolongada no uso desses medicamentos (NICOLAS *et al.*, 2014).

Portanto, justifica-se essa pesquisa pela ênfase no diagnóstico da tuberculose latente, previamente ao uso da terapia anti-citocina, e principalmente, do tratamento profilático com isoniazida por se mostrar uma alternativa segura e efetiva na prevenção das infecções oportunistas, em especial, a tuberculose ativa, considerada um evento adverso que potencialmente deveria ser muito frequente, não fosse sua prevenção sistemática, que nunca deve ser negligenciada. Nesse estudo, os casos inscritos de tuberculose latente foram acompanhados por um período de 4 anos com a finalidade de rastrear casos de TB doença durante ou relacionada ao uso de agentes imunobiológicos.

Ao final deste estudo esperamos contribuir para a uniformização dos procedimentos de rastreio e prevenção da TB, assim como, determinar a duração ótima da terapia preventiva com INH, e contribuir com os protocolos clínicos de uso e acompanhamento dos inibidores do TNF- α e similares, com intuito de fornecer segurança aos pacientes expostos a essa terapia, já que além das doenças inflamatórias crônicas imunomediadas, os mesmos são portadores de comorbidades, e estão frequentemente sujeitos a polifarmácia e a eventos adversos.

4. PERGUNTA CONDUTORA

O tratamento profilático com isoniazida é seguro e efetivo em pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas no uso de agentes imunobiológicos? E qual o desfecho desse tratamento?

4.1 HIPÓTESES

4.2 Hipótese nula

H0: O tratamento da tuberculose latente com isoniazida é seguro e efetivo em pacientes portadores de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas em uso de agentes imunobiológicos e outros imunossupressores (MMCD e glicocorticoides).

4.3 Hipótese alternativa

H1: O tratamento da tuberculose latente com isoniazida não é seguro, nem efetivo em pacientes portadores de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas em uso de agentes imunobiológicos e outros imunossupressores (MMCD e glicocorticoides).

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo geral

O objetivo desse estudo foi avaliar a segurança e a efetividade do tratamento com isoniazida na tuberculose latente em pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas recebendo agentes imunobiológicos.

5.2 Objetivos Específicos

1. Determinar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas candidatos ao uso de agentes imunobiológicos;
2. Investigar o resultado do teste tuberculínico (TT) como um método de diagnóstico da tuberculose latente nesse grupo de pacientes;
3. Estabelecer a frequência de pacientes que desenvolve tuberculose ativa durante a terapêutica com agentes imunobiológicos;
4. Definir a segurança e a efetividade do tratamento profilático com isoniazida nos pacientes estudados.

6. MATERIAL E MÉTODOS

6.1 Desenho do estudo

Este é um estudo de coorte prospectivo, envolvendo 101 indivíduos inscritos no ambulatório de tisiologia do HUWC/UFC com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas candidatos ao uso de agentes imunobiológicos com rastreamento positivo para tuberculose latente e indicação de tratamento profilático com isoniazida, selecionados no momento zero e acompanhados por um período de quatro anos.

6.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no Ambulatório de Tisiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará. O HUWC é unidade acadêmica de 243 leitos, com amplo serviço ambulatorial especializado e unidade de serviços complementares de diagnóstico que presta assistência terciária de alta complexidade à saúde, realizando atendimento ambulatorial referencial em tuberculose para os postos de saúde do município de Fortaleza e está vinculado a diversos programas de pós-graduação regionais e nacionais (HUWC, 2014).

O Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará é um centro de referência do nordeste do Brasil na formação de recursos humanos e no desenvolvimento de pesquisas na área da saúde, assim como desempenha importante papel na assistência à saúde do Estado do Ceará, estando integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS). Como centro de referência para ensino serve de campo de estágio para os alunos de graduação e pós-graduação do centro de ciências da saúde (cursos de Medicina, Enfermagem, Farmácia, Fisioterapia da UFC), dentre outros, assim como recebe os alunos da área da saúde de outras universidades do Estado. Reúne qualificados profissionais e nele são gerados conhecimentos na área de pesquisa clínica, cirúrgica e farmacologia clínica (HUWC, 2014).

O Ambulatório de tisiologia, dentro do Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica é referência estadual para os casos mais complexos de TB da rede municipal e estadual e recebe alunos de graduação, mestrado e doutorado. Casos de tuberculose confirmada ou para investigação clínica, procedentes dos diversos serviços do HUWC/UFC são para lá encaminhados. Pacientes com patologias inflamatórias crônicas, tais como: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, psoríase e doença de Crohn candidatos ao uso de

inibidores do TNF-alfa são encaminhados para avaliação e acompanhamento do tratamento profilático para tuberculose com isoniazida quando indicado (HUWC, 2014).

A parte de diagnóstico da pesquisa foi realizada no laboratório de análises clínicas e no setor de radiologia do HUWC/UFC.

6.3 População de estudo

Pacientes candidatos ao uso de agentes imunobiológicos devido a doenças inflamatórias crônicas imunomediadas para triagem diagnóstica da tuberculose latente e tratamento profilático com isoniazida, no ambulatório de tisiologia do HUWC/UFC, durante o período de estudo.

6.4 Recrutamento da amostra

Dos 130 pacientes avaliados no ambulatório de tisiologia do HUWC/UFC para realizarem rastreamento da tuberculose latente antes de iniciarem a terapia com agentes imunobiológicos, foram selecionados para o estudo 101 pacientes, que possuíam TT com valores ≥ 5 mm e radiografia de tórax normal ou sugestiva de TB latente, e cuja avaliação clínica, excluiu atividade de doença tuberculosa. Destes, 29 pacientes não foram selecionados, pois: dois tinham TB ativa, dois tinham RX de tórax com lesões de TB residual extensas, e dezenove pacientes tinham resultados do TT com valores < 5 mm, já seis pacientes não apresentaram resultados do TT ou RX de tórax. Observar o fluxograma abaixo, (**Figura 8**).

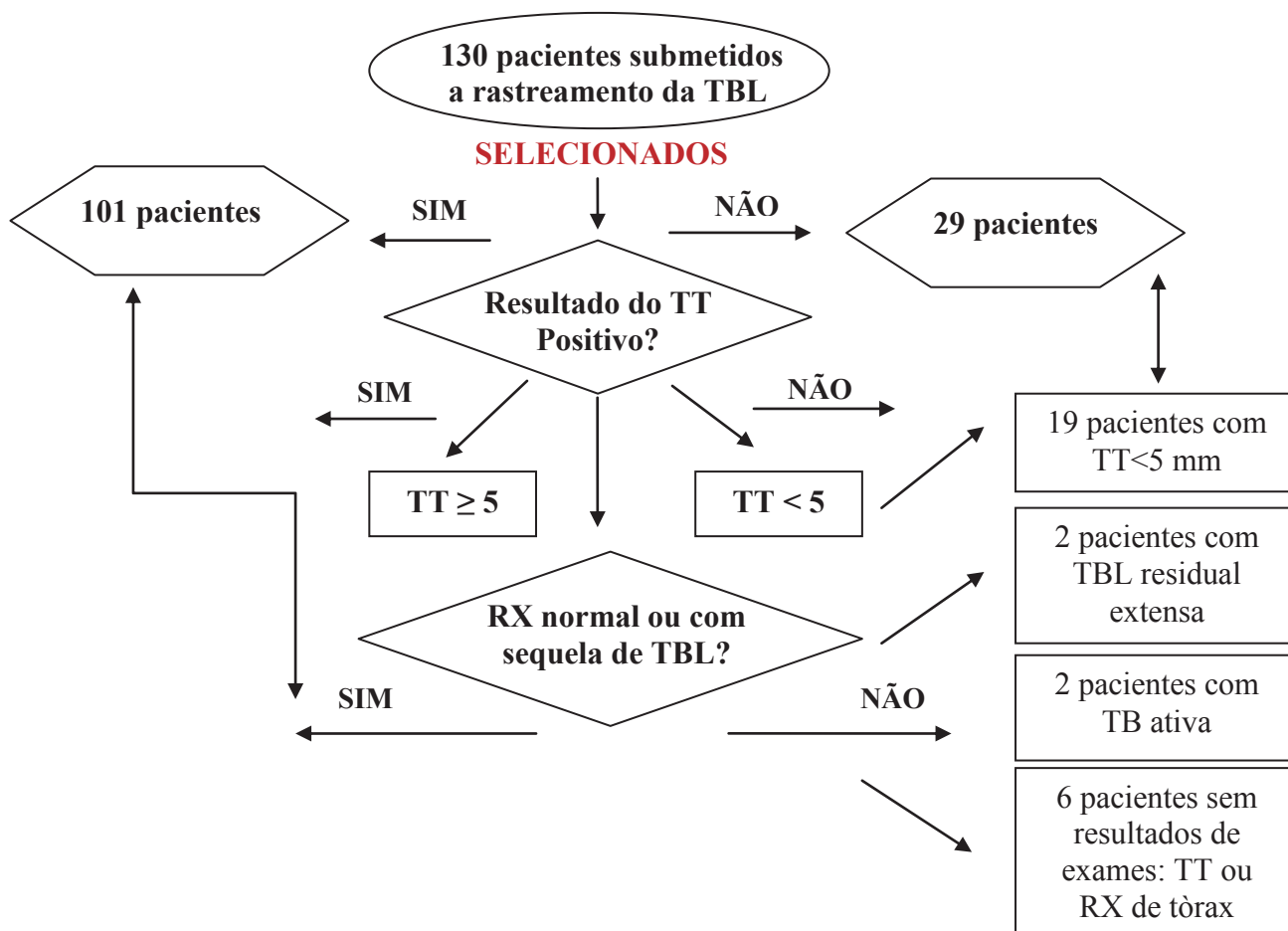


FIGURA 8: Fluxograma de seleção dos pacientes. Ambulatório de tisiologia do HUWC/UFC, 2011-2015.

6.5 Critérios de inclusão

- Diagnóstico de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, psoríase, artrite psoriática, doença de Crohn, colite ulcerativa;
- Candidatos ao tratamento com agentes imunobiológicos inibidores do TNF- α e outros agentes imunobiológicos com mecanismos de ação similar;
- Rastreamento positivo para tuberculose latente, baseado no resultado do teste tuberculínico (TT), da radiografia de tórax em PA e Perfil e da avaliação clínica criteriosa de exposição ao *M. tuberculosis*;
- Uso de Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD), já que essa população de pacientes está continuamente exposta a tratamento com pelo menos um

- (1) MMDC, como: azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, cloroquina, hidroxicloroquina, leflunomida, metotrexato, mesalazina, sulfassalazina.
- e) Concordar em participar do estudo;
 - f) Idade adulta ≥ 18 anos.

6.6 Critérios de exclusão

- a) Outras doenças inflamatórias (Exemplo: Lúpus Eritematoso Sistêmico);
- b) Com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas e neoplásicas concomitantemente ao uso de agentes quimioterápicos;
- c) Com outras indicações para o tratamento de tuberculose latente, ou seja, imunossuprimidos por outras razões: HIV, transplantados, diabetes mellitus tipo I, silicose, linfomas, neoplasias de cabeça, pescoço e pulmão ou procedimentos como gastrectomia, hemodiálise, *by-pass* gastrointestinal;
- d) Prontuários cujos registros clínicos tinham informações duvidosas e não se pôde verificar a veracidade e qualidade das informações;
- e) Pacientes hospitalizados;
- f) Gestantes.

6.7 Critérios de retirada

- a) Pacientes que não realizaram TT ou RX de tórax;
- b) Pacientes com rastreamento negativo, ou seja, com $TT < 5$ mm;
- c) Pacientes cuja avaliação clínica demonstrou doença tuberculosa ativa ou evidência radiológica de TB residual significativa.

6.8 Período de coleta dos dados

O estudo foi realizado no período compreendido entre julho de 2011 a julho de 2015 (4 anos).

6.9 Protocolo clínico do estudo

6.10 Diagnóstico clínico-epidemiológico

Antes da administração da terapia com agentes imunobiológicos, os pacientes foram submetidos ao rastreamento e tratamento profilático da tuberculose latente de acordo com as recomendações da III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2009), que preconiza o tratamento com isoniazida na dose de 5 a 10mg/kg, com dose máxima de 300mg/dia por um período de seis meses, indicado em candidatos ao uso de imunobiológicos (anti-TNF- α) que preenchem ao menos uma das condições:

- a) Resultado positivo do teste tuberculínico (TT): igual ou maior que 5 mm;
- b) Sinais de contato prévio com TB em Radiografia de Tórax sugestiva de TB latente (lesões fibróticas);
- c) História de exposição a TB ativa, definida por contato domiciliar ou ocupacional com pessoas conhecidamente portadoras de TB bacilífera, em qualquer momento da vida adulta. Embora existam várias definições de “contato” na literatura, a definição, com base em evidências científicas, é a de Rose (contato de pelo menos 200 horas de exposição a focos com BAAR positivo ou de 400 horas de exposição a focos com cultura positiva, sendo valorizados apenas contatos no mesmo espaço físico) (ROSE *et al.*, 1979; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2009).

O diagnóstico da tuberculose latente foi feito com base em anamnese, exame clínico, radiografia de tórax e TT realizado através do método de Mantoux, após exclusão da tuberculose ativa. O TT foi realizado por um técnico treinado do laboratório de análises clínicas do HUWC/UFC e consistiu na aplicação de tuberculina PPD RT23 intradérmica no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo na dose de 0,1 ml, equivalente a 2 unidades de tuberculina.

No Brasil, o PPD é realizado pela aplicação de 0,1 ml (2 UT) do PPD RT 23 (cujo resultado guarda equivalência com 5UT de PPD-S utilizado em vários países). O resultado do TT foi lido em 72 h após a aplicação, medindo-se, com régua milimetrada, correspondendo à medida (em milímetro) do maior diâmetro transversal da área de endurecimento do local palpável. Resultados com leitura ≥ 5 mm foram considerados positivos (CONDE, 2009; PINHEIRO, 2010). O resultado, registrado em milímetros classifica-se como:

- **0 mm a 4 mm:** não reator, indivíduo não infectado pelo *M. tuberculosis* ou com hipersensibilidade reduzida;
- **5 mm a 9 mm:** reator forte, indivíduo vacinado com BCG ou infectado pelo *M. tuberculosis* ou por outra micobactéria;
- **10 mm ou mais:** reator forte, indivíduos infectados pelo *M. tuberculosis*, que pode estar doente ou não, e indivíduos vacinados com BCG nos últimos dois anos. (BRASIL/FUNASA, 2002).

As radiografias de tórax foram realizadas no Serviço de Radiologia do HUWC/UFC, obtidas em incidência pósterio-anterior (PA) e Perfil e examinadas por dois médicos independentes (um radiologista do serviço de radiologia e um pneumologista). As radiografias de tórax foram classificadas como normais; alteradas com granuloma ou pequeno nódulo calcificado e alteradas com outras sequelas residuais mínimas (estrias, alterações fibronodulares e espessamento pleural). Foram avaliados também os antecedentes para o risco de tuberculose, tais como: sintomas respiratórios, história prévia ou tratamento anterior para tuberculose e história de exposição a TB ativa.

Os pacientes que preencheram os quesitos supracitados para TBL receberam isoniazida 5mg/kg/dia via oral na dose máxima de 300mg por seis meses, de acordo com as recomendações nacionais e internacionais do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2000, do Ministério da Saúde e das III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2009). O tratamento com anti-TNF- α nesses pacientes foi iniciado após, no mínimo, 1 mês de uso da isoniazida. Observar o fluxograma, **(Figura 9)**.

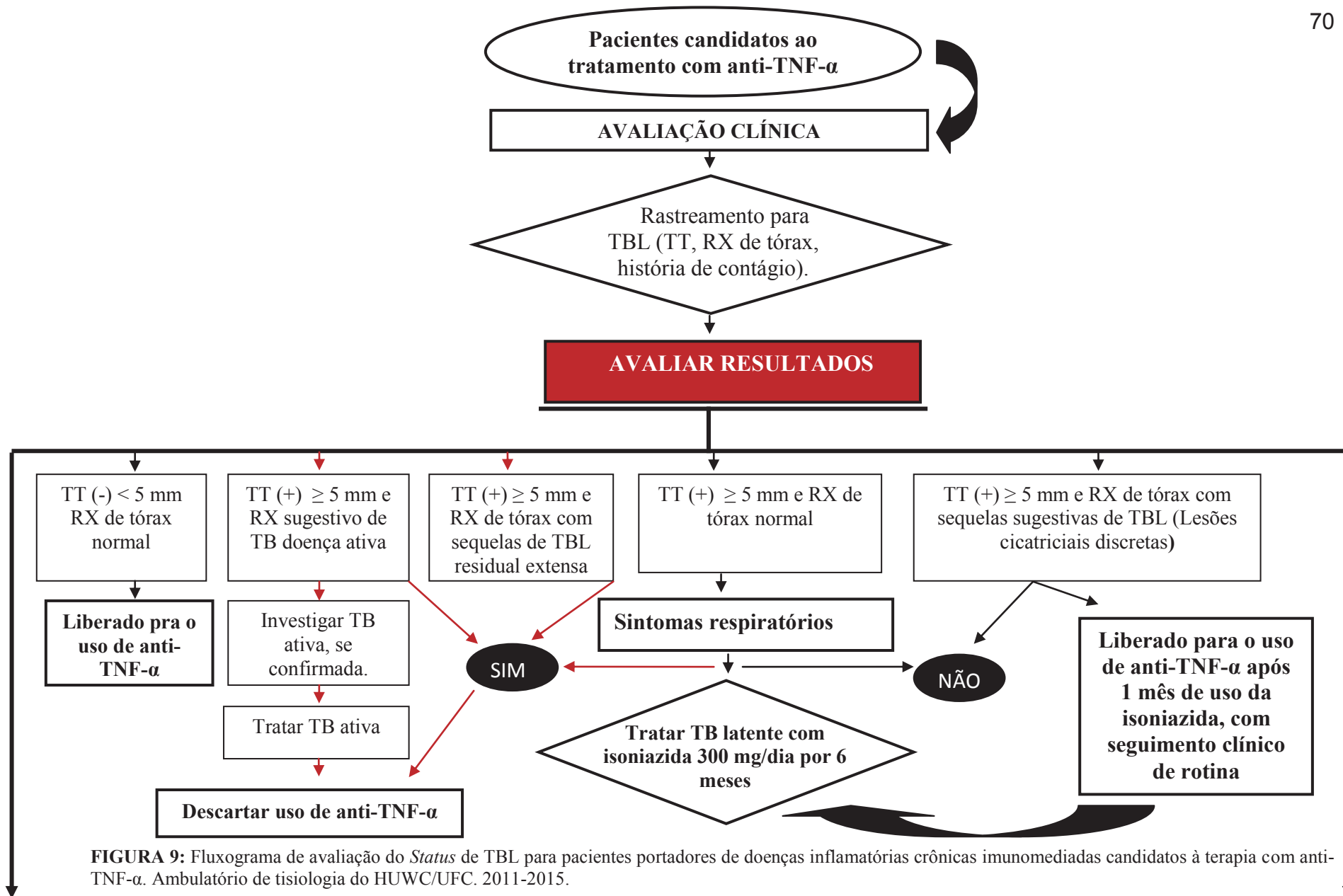


FIGURA 9: Fluxograma de avaliação do *Status* de TBL para pacientes portadores de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas candidatos à terapia com anti-TNF- α . Ambulatório de tisiologia do HUWC/UFC. 2011-2015.

Durante o período de seguimento, o TT foi repetido apenas em casos de suspeita clínica de tuberculose ativa, em casos de interrupção prolongada (maior que 12 meses) e reinício do tratamento com agentes imunobiológicos.

O diagnóstico de TB ativa, em pacientes sintomáticos, no uso de agentes imunobiológicos, foi realizado com base nos seguintes achados:

- a) *Mycobacterium tuberculosis*, isolado em qualquer tecido ou fluido, através da pesquisa direta de bacilo Álcool-Ácido-Resistente (BAAR), cultura microbiana específica;
- b) Diagnóstico presuntivo através de exames de imagem da Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) e Radiografia de Tórax em PA e Perfil, bem como, biópsia no caso de tuberculose extrapulmonar. O exame de imagem, TCAR, foi indicado nos casos de BAAR negativo no escarro ou incapazes de fornecer material para exames micobacteriológicos, e quando a radiografia foi insuficiente para o diagnóstico. Mesmo sem a confirmação etiológica, os pacientes com tuberculose ativa foram tratados com esquema antituberculose prescrito pelo pneumologista. O acompanhamento dos casos de TB ativa no uso de agentes imunobiológicos foi realizado por um período de 2 anos após a cura, através de consultas semestrais.

6.11 Coleta de informações clínico-epidemiológicas

Inicialmente, preencheu-se um questionário clínico-epidemiológico de cada participante admitido no estudo (APÊNDICE A) adaptado do modelo proposto pelo Programa de Controle da Tuberculose (PCTB/MS/SVS). Nesse questionário foi atribuído um código para identificação dos indivíduos do estudo e foram registrados: data, iniciais do nome, dados pessoais, como: endereço residencial, telefone, data do nascimento, idade, sexo, peso.

Foi realizada coleta de informações relacionada ao rastreamento da tuberculose latente: história de contato prévio com portador de tuberculose ativa, história prévia ou anterior de tratamento para tuberculose ativa, sintomas respiratórios, bem como, o registo dos resultados do teste tuberculínico e da radiografia de tórax.

As próximas questões relacionaram-se ao diagnóstico de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas: tempo de diagnóstico e tipo de doença, seguido de questões sobre comorbidades e uso de medicamentos: glicocorticoides, agentes imunossupressores denominados medicamentos modificadores do curso da doença.

Posteriormente, em um anexo do questionário, foi feita uma planilha de resultados de exames laboratoriais, onde foram registrados os resultados de exames sorológicos para hepatite B e C, e resultados de exames da função hepática: Aspartato Aminotransferase, Alanina Aminotransferase, bem como, resultados de exames de imagem referentes a laudos médicos devido à doença hepática prévia.

Ainda, nessa planilha, foram registrados, os dados referentes ao tratamento profilático com isoniazida: data do início do tratamento; retorno para próxima consulta, tempo de uso da isoniazida em meses, ocorrência de efeitos adversos e desfecho do tratamento: descontinuação do tratamento por efeitos adversos, abandono, conclusão do tratamento.

A coleta de dados clínicos foi realizada na avaliação inicial (período do início até a alta do tratamento profilático) e durante o seguimento longitudinal (período de início de uso dos agentes imunobiológicos até o prazo de encerramento do estudo). O tempo total em que os pacientes receberam agentes imunobiológicos foi medido em meses e anos devido às diferentes posologias dos diversos agentes imunobiológicos. Não houve quantidade mínima de tempo de uso dos produtos imunobiológicos para que os pacientes fossem incluídos. Após a alta do tratamento profilático, os pacientes retornavam para nova avaliação no ambulatório de tisiologia a cada 6 meses. Durante a consulta com pneumologista, o pesquisador principal realizava uma entrevista para abordar as situações clínicas de interesse para o estudo.

Em seguida, foi realizada uma revisão dos prontuários clínicos de forma sistemática para auxiliar na coleta de variáveis de interesse e acompanhar a evolução clínica dos pacientes inscritos nos ambulatórios de referência para as doenças inflamatórias crônicas imunomediadas: ambulatório de reumatologia, dermatologia e gastroenterologia, após terem realizado tratamento profilático no ambulatório de tisiologia. Portanto, os dados foram coletados no momento das consultas médicas e através de revisão de prontuários clínicos, e do livro de registro de doses (sessões de infusões) dos agentes imunobiológicos no setor de pulsoterapia do HUWC/UFC, sendo inserido em banco de dados sob a inteira responsabilidade dos pesquisadores e concordância do Comitê de Ética em Pesquisa do HUWC/UFC.

6.12 Avaliação do perfil laboratorial hepático

A toxicidade da isoniazida foi mensurada, durante o período de tratamento profilático através da coleta de dados sobre as dosagens dos níveis séricos de Alanina Aminotransferase (AST) U/L e de Aspartato Aminotransferase (ALT) U/L. As transaminases hepáticas foram dosadas por bioquímico do laboratório de análises clínicas do HUWC/UFC, utilizando os seguintes valores de referências: (AST) U/L: Referencia: homem 37 U/L e mulher: 31U/L e ALT U/L: homem até 40U/L e mulher até 35U/L. As enzimas hepáticas foram solicitadas pelos médicos responsáveis pelos ambulatórios de reumatologia, dermatologia e gastroenterologia ou pelo pneumologista, antes do início da terapia com anti-TN- α e durante o período de indução dos agentes imunobiológicos com 30, 60, 90 e 120 dias, e a cada mudança de estratégia terapêutica com os agentes imunobiológicos, que coincidiu com o início do tratamento profilático, no qual se utilizou os valores das dosagens das enzimas hepáticas com 30 e 90 dias de uso da isoniazida, pois no início do tratamento pode ocorrer um aumento transitório de ALT/AST durante as primeiras semanas de tratamento com o esquema.

O diagnóstico de hepatotoxicidade após o início do tratamento com isoniazida foi condicionado à elevação das transaminases hepáticas ALT/AST a níveis superiores ou iguais a três a cinco vezes o limite superior de normalidade. Considerando-se, no aumento das transaminases hepáticas $ALT/AST \geq 3X$ LSN, a vigência de sinais ou sintomas: anorexia, mal-estar, vômitos, fadiga, icterícia ou hepatomegalia, e no caso de aumento das transaminases hepáticas $ALT/AST \geq 5X$ LSN, mesmo em pacientes assintomáticos, no qual a suspensão da isoniazida está indicada (BRASIL, 2011).

6.13 Avaliação de doença hepática prévia

A hepatopatia prévia também tem demonstrado associação com hepatotoxicidade a tuberculostáticos. Assim, foi avaliado durante o rastreamento da tuberculose latente, o histórico de doenças hepáticas prévias através dos resultados de sorologias para hepatite B e C, e de exames de imagem que comprovassem através de laudos médicos o diagnóstico de cirrose, doença gordurosa do fígado (esteatose hepática), nos diversos estágios de cronicidade. Além do consumo crônico de álcool (definida como uma dose diária superior a 50 gramas em mulheres e 70 gramas em homens).

Nenhum dos 101 pacientes com rastreamento positivo para tuberculose latente apresentou sorologias positivas para hepatite B e C. A doença hepática preexistente está associada a alto risco de lesão hepática induzida pelos antituberculosos. Os doentes com hepatite B concomitante são também mais sensíveis à hepatite medicamentosa e detectar neles os efeitos secundários da terapêutica antibacilar pode ser difícil, tendo em conta as alterações da função hepática preexistente.

6.14 Avaliação de efeitos adversos a isoniazida

A toxicidade da isoniazida foi mensurada, igualmente, através da avaliação do surgimento de efeitos adversos, considerados sinais e sintomas relatados pelos pacientes, e que aconteceram durante o período de tratamento profilático com isoniazida, previamente classificados com base no Guia de Vigilância Epidemiológica (2004) e do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (2011), ambos do Ministério da Saúde, de acordo com a gravidade como: efeitos adversos menores (irritação gástrica: náuseas, vômitos, epigastralgia, dor abdominal, artralgia ou artrite, neuropatia periférica, prurido cutâneo, cefaleia, mudança de comportamento, entre estes, insônia, ansiedade, diminuição da libido e euforia), e efeitos adversos maiores (exantema, vertigem, psicose e efeitos relacionados à hepatotoxicidade com alteração das provas de função hepática).

O paciente foi orientado durante as consultas médicas da ocorrência dos principais efeitos adversos e da necessidade de retornar ao serviço de saúde na presença de algum sintoma que identificasse como possivelmente associado ao uso da isoniazida. O monitoramento laboratorial com hemograma e bioquímica (função hepática) foram realizados mensalmente em pacientes com sinais ou sintomas relacionados e em pacientes com maior risco de desenvolvimento de efeitos adversos.

6.15 Avaliação do desfecho clínico no tratamento profilático com isoniazida

- **Conclusão, ou seja, alta por completar o tratamento:** paciente que completou o tratamento profilático;
- **Abandono:** interrupção do tratamento profilático por dois meses ou mais ou que interrompeu o uso da isoniazida antes do término do tratamento;

- **Efeito adverso:** descontinuou o tratamento profilático devido a efeitos adversos relacionados ao uso da isoniazida;
- **Adesão ao tratamento profilático (medida indiretamente):** segunda via da prescrição médica com data de dispensação e número de comprimidos entregues, anotações na ficha de controle de tratamento da tuberculose do ambulatório de tisiologia e da ficha de evolução ambulatorial anexada ao prontuário clínico, bem como, utilização correta da isoniazida através de orientação do uso pelo pneumologista e farmacêutico;
- **Tempo de tratamento:** período de utilização da isoniazida, definido em 6 meses ou 9 meses.

6.16 Seguimento no uso de agentes imunobiológicos e exposição a eventos adversos

Os dados de seguimento dos pacientes com doença inflamatória crônica imunomediada, em sua maioria, mantidos em uso de agentes imunobiológicos foram obtidos através dos registros de dados clínicos, de caráter retrospectivo, sendo coletados em prontuários clínicos e livro de registro de doses de imunobiológicos do setor de pulsoterapia do HUWC/UFC. Os prontuários de todos os indivíduos incluídos no estudo foram revistos a cada mês desde o início do uso dos agentes imunobiológicos até o desfecho clínico: mudança de estratégia terapêutica, reintrodução, interrupção do tratamento e alta do uso dos agentes imunobiológicos por remissão da doença inflamatória crônica imunomediada.

O tempo de seguimento dos pacientes foi baseado no período de acompanhamento de cada um dos participantes do estudo expresso por pessoa-tempo de seguimento. O uso do conceito de pessoa-tempo de exposição permitiu que todos os participantes que por algum momento fizeram parte do estudo fossem incluídos na análise. Desse modo, permitiu que participantes do estudo fossem incluídos mesmo após o seu início, contando como tempo de exposição aquele em que eles permaneceram em acompanhamento, variando entre os indivíduos sob risco.

Identificou-se a frequência de eventos adversos entre os pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas, e o tipo de tratamento com agentes imunobiológicos relacionado aos eventos adversos. O tempo de surgimento do evento adverso denominado tuberculose ativa foi descrito mediante o tempo de exposição (1ª dose do agente imunobiológico até o surgimento da doença, em meses).

6.17 Variáveis de dados demográficos, epidemiológicos e clínicos

Foram analisadas no estudo as variáveis demográficas: idade, sexo, peso; variáveis relacionadas aos aspectos clínicos e diagnósticos da doença de base e da infecção latente: teste tuberculínico (TT), BCG, sintomas respiratórios, RX de tórax, história anterior de tratamento de TB, história de exposição a TB ativa. Doenças ou condições associadas: comprometimento por doenças inflamatórias crônicas imunomediadas (em anos), ou seja, tempo de diagnóstico da doença e tipo: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, psoríase, doença de Crohn, e comorbidades, sendo consideradas, principalmente: diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência renal crônica (IRC). Variáveis relacionadas ao uso de medicamentos, isolado ou em associação: exposição a MMCD (azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, cloroquina, hidroxicloroquina, leflunomida, metotrexato, mesalazina, sulfassalazina), número de MMCD recebidos, agentes imunobiológicos utilizados (adalimumabe, certolizumabe pegol, etarnecepte, golimumabe, infliximabe) e similares (abatacepte, bevacizumabe, rituximabe, tocilizumabe e ustekinumabe), número de agentes imunobiológicos utilizados, tempo de uso dos agentes imunobiológicos e MMCD, uso de corticoides (prednisona) e dose utilizada, interrupção dos agentes imunobiológicos e motivos. Verificou-se, também, número de infecções oportunistas por órgão acometido no uso de agentes imunobiológicos. Variáveis relacionadas a exames laboratoriais do perfil hepático: dosagem das transaminases (AST e ALT), e exames laboratoriais e de imagens relacionados à doença hepática prévia. Em relação ao tratamento profilático foram analisadas as variáveis do desfecho do tratamento com INH: período de uso, conclusão do tratamento, efeitos adversos menores e maiores, inclusive as alterações das enzimas hepáticas e duração do tratamento profilático antes do início do uso dos agentes imunobiológicos, ou seja, no mínimo 1 mês de uso da INH), conforme tabelas 1 e 2.

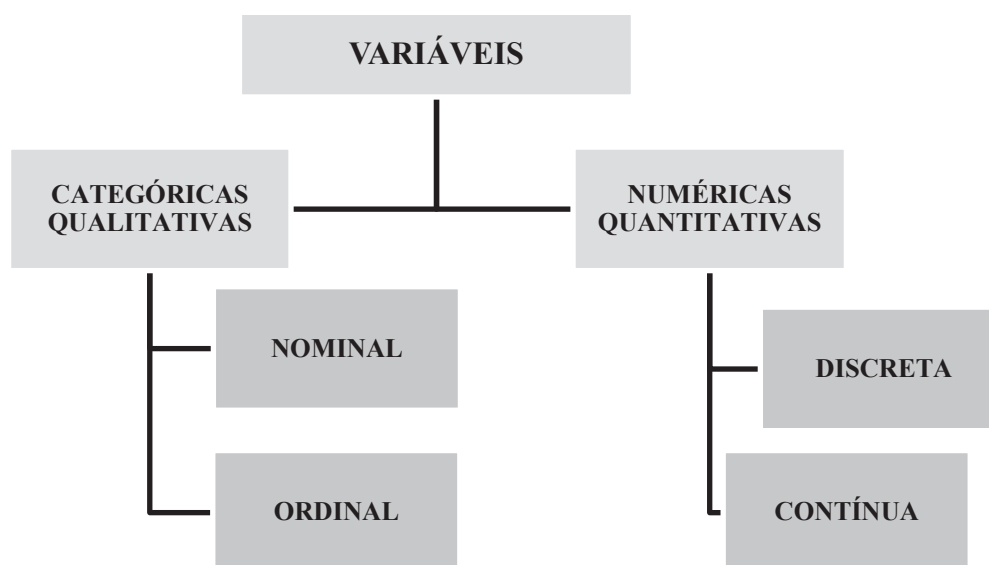


FIGURA 10: Fluxograma da seleção das variáveis dependentes e independentes dos pacientes encaminhados ao ambulatório de fisiologia do HUWC/UFC, 2011-2015.

6.18 Descrição das variáveis de dados demográficos, epidemiológicos e clínicos.

TABELA 1: Definição e Descrição das Variáveis Dependentes. HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.

	VARIÁVEIS DEPENDENTES	TIPO	PADRÃO
1.	Alanina Aminotransferase (AST) U/L	Nominal	1 (normal), 2 (anormal)
2.	Aspartato aminotransferase (ALT) U/L	Nominal	1 (normal), 2 (anormal)

TABELA 2: Definição e Descrição das Variáveis Independentes. HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.

	VARIÁVEIS INDEPENDENTES	TIPO	PADRÃO
1.	Teste Tuberculínico (TT) em milímetros (mm)	Contínua	1 (5-9), 2 (≥ 10)
DEMOGRÁFICAS			
1.	Idade: medida em anos por faixa etária	Contínua	1= < 40, 2= 40-59, 3= \geq 60.
2.	Sexo: Masculino e Feminino	Nominal	1(M) e 2 (F)
3.	Peso: medido em kilogramas por faixa de peso	Contínua	1= < 50, 2= 50-69, 3= \geq 70.
DIAGNÓSTICO E COMORBIDADES			
4.	Tipo de doenças inflamatórias	Nominal	1= AR e EA, 2= DC e 3= PS.

5.	Tempo de diagnóstico	Contínua	1= até 5 anos, 2=>5 anos.
6.	Comorbidades	Nominal	Sim/Não
7.	Doenças hepáticas	Nominal	Sim/Não
SITUAÇÃO DE RISCO PARA OCORRÊNCIA DE TB			
8.	Cicatriz vacinal com BCG	Nominal	Sim/Não
9.	Sintomas Respiratórios	Nominal	Sim/Não
10.	Radiografia de Tórax (RX).	Nominal	1 (normal), 2 (anormal)
11.	História de contato com pacientes bacilíferos (Exposição a TB ativa)	Nominal	Sim/Não
12.	História de tratamento anterior para TB	Nominal	Sim/Não
RELACIONADO AO USO DE MEDICAMENTOS			
13.	Uso de agentes imunobiológicos	Nominal	Sim/Não
14.	Nº de doses de agentes imunobiológicos	Contínua	1= entre 1 e 9, 2= >10.
15.	Duração do tratamento com agentes imunobiológicos	Contínua	1= <1 ano, 2= 1- 5 anos.
16.	Nº de agentes imunobiológicos usados	Discreta	1=0, 2=1, 3=2, 4= 3, 5=4.
17.	Interrupção do tratamento com agentes imunobiológicos	Nominal	Sim/Não
18.	Motivo da interrupção do tratamento com agentes imunobiológicos	Nominal	1(perda de eficiência), 2 (Reação adversa), 3 (infecções).
19.	Infecções oportunistas com uso de agentes imunobiológicos	Nominal	Sim/Não
20.	Uso de corticoide (prednisona) por mg	Contínua	(0), 1 (<15), 2 (≥15).
21.	Uso de MMCD *	Nominal	Sim/Não
22.	Quantidade de MMCD utilizados	Contínua	1= 1 a 2, 2= 3 a 4.
23.	Uso de MTX mg por semana	Contínua	1=Doses entre 5 a 7,5 2=Doses ≥10.
24.	Uso concomitante de MMCD, prednisona e agentes imunobiológicos.	Nominal	1=Somente agente biol. 2= MTX, MMCD, pred. E agente biol. 3=Somente MTX ou MMCD e/ou pred.
TRATAMENTO PROFILÁTICO COM ISONIAZIDA			
25.	Tempo de uso em meses	Contínua	1(6), 2 (>6), 3 (<6).
26.	Efeitos adversos menores e maiores	Nominal	1= menores, 2= maiores
27.	Conclusão do tratamento Profilático	Nominal	Sim/Não
28.	Relação entre o início do uso de agentes imunobiológicos e do tratamento profilático	Contínua	1 (1 mês), 2 (>1 mês).

*Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD), Metotrexato (MXT), AR (artrite reumatoide), EA (espondilite anquilosante), DC (doença de Crohn), PS (psoríase).

6.19 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio, cadastrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – (CONEP). O estudo observou todas as recomendações da Resolução nº 196 de

10/10/96 do Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa Científica em Seres Humanos, sendo aprovado mediante o protocolo nº **058.05.11** de 08 de setembro de 2011 (**ANEXO A**). Segundo os critérios do estudo não houve nenhuma informação que permitisse a identificação das pessoas nele incluídas, de forma a garantir a privacidade das informações e o anonimato dos sujeitos envolvidos na pesquisa, utilizando-se dos dados, assim, obtidos exclusivamente para os propósitos deste estudo. Todos os voluntários foram informados sobre os procedimentos antes da realização do mesmo. E posteriormente, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (**APÊNDICE B**).

6.20 Considerações estatísticas

6.21 Amostragem

Através do cálculo para uma amostra aleatória simples, utilizou-se a estimativa de proporções comparando a prevalência de TB latente já existente na literatura, através de um estudo realizado por Callado *et al.*, (2011), no qual foi observada uma taxa de prevalência para TBL em pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas (artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, psoríase, doença de Crohn) em candidatos ao uso de agentes imunobiológicos, com rastreamento positivo em 14,0% (22/157) dos pacientes acompanhados por um período de 3 anos, no município de Fortaleza, área endêmica para TB, que em 2012 contava com uma população de 2.659.466 habitantes. Foram investigados quantos pacientes deveriam ser observados se o pesquisador desejasse obter 95% de certeza de detectar uma taxa de prevalência de tuberculose latente em portadores de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas com uma proporção sugerida, considerando as prevalências de TT de estudos nacionais, como de Callado *et al.*, (2011) de 14,0% a um nível de significância de 5%.

Enquanto a amostragem probabilística viabiliza a validade interna do estudo, a precisão na estimativa da prevalência obtida depende do tamanho da amostra. Como, durante a realização do projeto da pesquisa em 2011, era desconhecido exatamente o tamanho da população da área de estudo, foi utilizada a fórmula para o cálculo do tamanho da amostra aleatória simples baseada na prevalência esperada:

$$n = Z * Z [P (1 - P)] / (D* D)$$

Onde:

Z: valor da distribuição normal padrão correspondente ao nível de confiança de 95% desejado (Z= 1,96 para Intervalo de 95% de Confiança - IC 95%)

P: prevalência esperada

D: erro máximo aceitável na estimativa

Foi estimada como parâmetros uma prevalência esperada de 14%, com um IC de 95% (Z = 1.96) e um erro máximo aceitável de 12% (D=0,06). Baseado na fórmula referenciada, o tamanho da amostra, encontrada foi:

$$n = 1,96 * 1,96 [0,14 (1 - 0,14)] / (0,06 * 0,06)$$

$$n = 128,5 \text{ pessoas}$$

Assim, a amostra ficou calculada, considerando-se o arredondamento para 130 pessoas.

6.22 Análise estatística

Para estatística descritiva foi realizada análise univariada, através da verificação das frequências e cálculo das medidas de localização central e de dispersão para cada variável isoladamente. Os resultados foram expressos nas seguintes medidas: frequências absolutas (números absolutos de cada valor) e frequências relativas (proporções em percentagens), média, desvio-padrão, mediana, desvio-quartil e moda, utilizando o pacote estatístico *Epi Info* versão na versão 6.04b.

As análises de associações foram realizadas no *Statistical Package for Social Sciences for Windows* (SPSS), versão 16.0 (2007). Os testes de significância de associação foram realizados com base no teste Qui-quadrado de Pearson (X^2) com correção de Yates, bicaudal. Nas tabelas de contingência que possuíam caselas inferiores a cinco usou-se o teste exato de Fisher, bicaudal. A análise multivariada de Razões de chances (*odds ratios*, OR) e as Razões de prevalência (Risco Relativo) e, respectivos intervalos de confiança (IC) de 95% foram utilizados para confirmar a força das associações significativas entre as variáveis, sendo considerados resultados estatisticamente significativos aqueles para os quais o valor de p foi menor que 0,05.

Para o tratamento estatístico dos dados laboratoriais das dosagens de enzimas hepáticas ALT e AST considerando o período de 30 dias e 90 dias de uso da isoniazida, foram calculadas as medidas descritivas (frequências absolutas e percentuais, médias, mediana e desvios padrão e amplitude semi-interquartilica) e medidas inferenciais através do teste T de Student pareado para comparação das diferenças das médias, bem como, para duas amostras independentes, considerando IC 95% e nível de significância definido em 5%.

7. RESULTADOS

1.6.1 Caracterização dos pacientes

Os pacientes incluídos no estudo (n=101) foram tratados com agentes imunobiológicos 78,22% (n=79/101) ou com Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD); 21,78% (n=22/101), no período de 2011 a 2015, conforme detalhamento da **tabela 3**. Com maior proporção para mulheres 54,46% (n=55/101), com p=0,051, já os homens responderam por 45,54% (n=46/101), com média de idade de 49,62±1,40, sendo considerada a faixa etária prevalente de 40 a 59 anos, representando 51,49% (n=52/101).

TABELA 3: Características demográficas, epidemiológicas e clínicas dos pacientes submetidos à terapia imunobiológica ou tratamento com MMCD. HUWC-UFC. Fortaleza, Ceará. 2011-2015.

Variáveis Demográficas, Epidemiológicas e Clínicas	BIOLÓGICOS	MMCD	Valor de p
CASOS N.º (%)	Total (101) %	(n=79) %	(n=22) %
Sexo:			0,051^a
Masculino	46 (45,54)	40 (86,96)	6 (13,04)
Feminino	55 (54,46)	39 (70,91)	16 (29,09)
N.º (%) Idade (anos):			
< 40	25 (24,75)	21 (84,00)	4 (16,00)
40-59	52 (51,49)	40 (76,92)	12 (23,08)
≥ 60	24 (23,76)	18 (75,00)	6 (25,00)
Nº (%) de indivíduos com:			
Vacinação com BGC	83 (82,18)	64 (81,01)	19 (86,36)
Não Vacinado	18 (17,82)	15 (18,99)	3 (13,64)
Nº (%) de indivíduos com:			
História de contato com TB	39 (38,61)	30 (76,92)	9 (23,08)
Sem história de contato com TB	62 (61,39)	49 (79,03)	13 (20,97)
Nº (%) de indivíduos com:			
História de tratamento anterior para TB	10 (9,90)	9 (90,00)	1 (10,00)
Não fez tratamento anterior para TB	91 (90,10)	70 (76,92)	21 (23,08)
Nº (%) de indivíduos com:			
Com sintomas respiratórios	18 (17,82)	15 (83,33)	3 (16,67)
Sem sintomas respiratórios	83 (82,18)	64 (77,11)	19 (22,89)
Nº (%) de indivíduos com:			

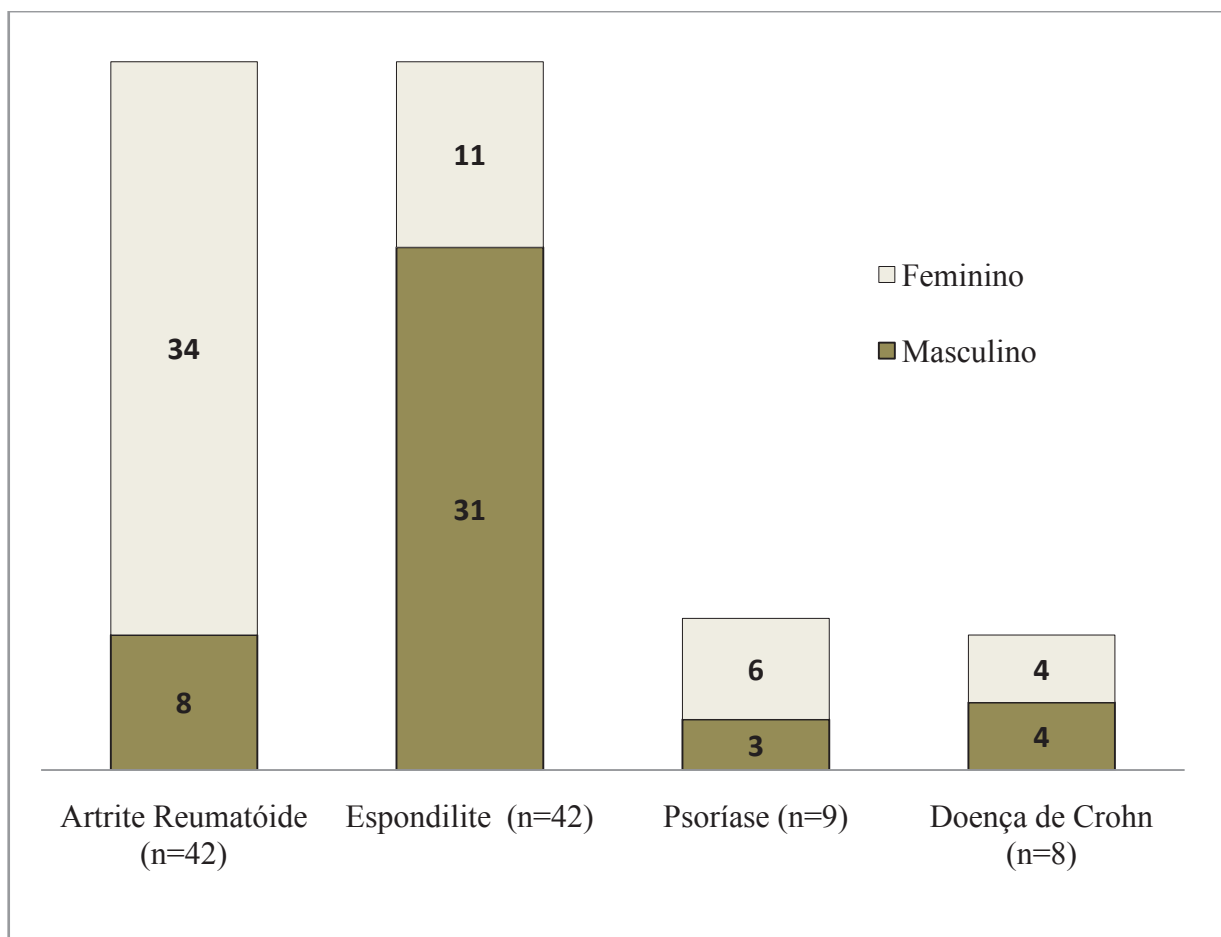
Radiografia de Tórax com alterações	36 (35,64)	27 (75,0)	9 (25,0)	0,560^a
Radiografia de Tórax normal	65 (64,36)	52 (80,0)	13 (20,0)	
Nº (%) de indivíduos com:				
TT 5-9 mm	48 (47,52)	38 (48,10)	10 (45,45)	0,826^a
TT ≥ 10 mm	53 (52,48)	41 (51,90)	12 (54,55)	
Nº (%) de indivíduos com os seguintes diagnósticos:				
Doenças Reumatológicas	84 (83,17)	64 (76,19)	20 (23,81)	0,252^a
Doenças Dermatológicas	9 (7,92)	9 (100,0)	0 (0,00)	
Doenças Gastrointestinais	8 (8,91)	6(75,00)	2(25,0)	

Bacilo Calmette-Guérin (BCG) ¹, TB: Tuberculose (TB) ², Teste Qui-quadrado de Pearson (p<0,05) ^a.

Os pacientes eram portadores de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas, das quais se relacionam em números: artrite reumatoide (n=42/101), espondilite anquilosante (n=42/101), psoríase (n=9/101) e doença de Crohn (n=8/101) (**figura 11**), sendo as doenças reumatológicas as mais prevalentes com 83,17% (n=84/101).

Quando se relacionam as doenças inflamatórias ao sexo; o feminino foi o mais acometido por artrite reumatoide 61,82 % (n=34/42), enquanto no sexo masculino a doença reumatológica mais frequente foi a espondilite anquilosante, com 67,39% (n=31/42), observado na **figura 11**. A duração média da doença foi de 9,76±0,739 anos para todos os diagnósticos de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas.

FIGURA 11: Distribuição dos pacientes portadores de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas, que realizaram rastreamento para tuberculose latente de acordo com o sexo e a doença. HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.



2.6.1 Diagnóstico da tuberculose latente

A exposição à tuberculose ativa, ou seja, o contato com pacientes bacilíferos foi considerado elevado. Quase quarenta por cento dos pacientes rastreados, 38,61% (n=39/101) relataram história prévia de contato em tempo que variou de meses até aproximadamente 15 anos. Dez pacientes relataram história de tratamento anterior para tuberculose representando 9,90% (variando de 5 a 30 anos antes do rastreamento para tuberculose latente), observado na **figura 12**.

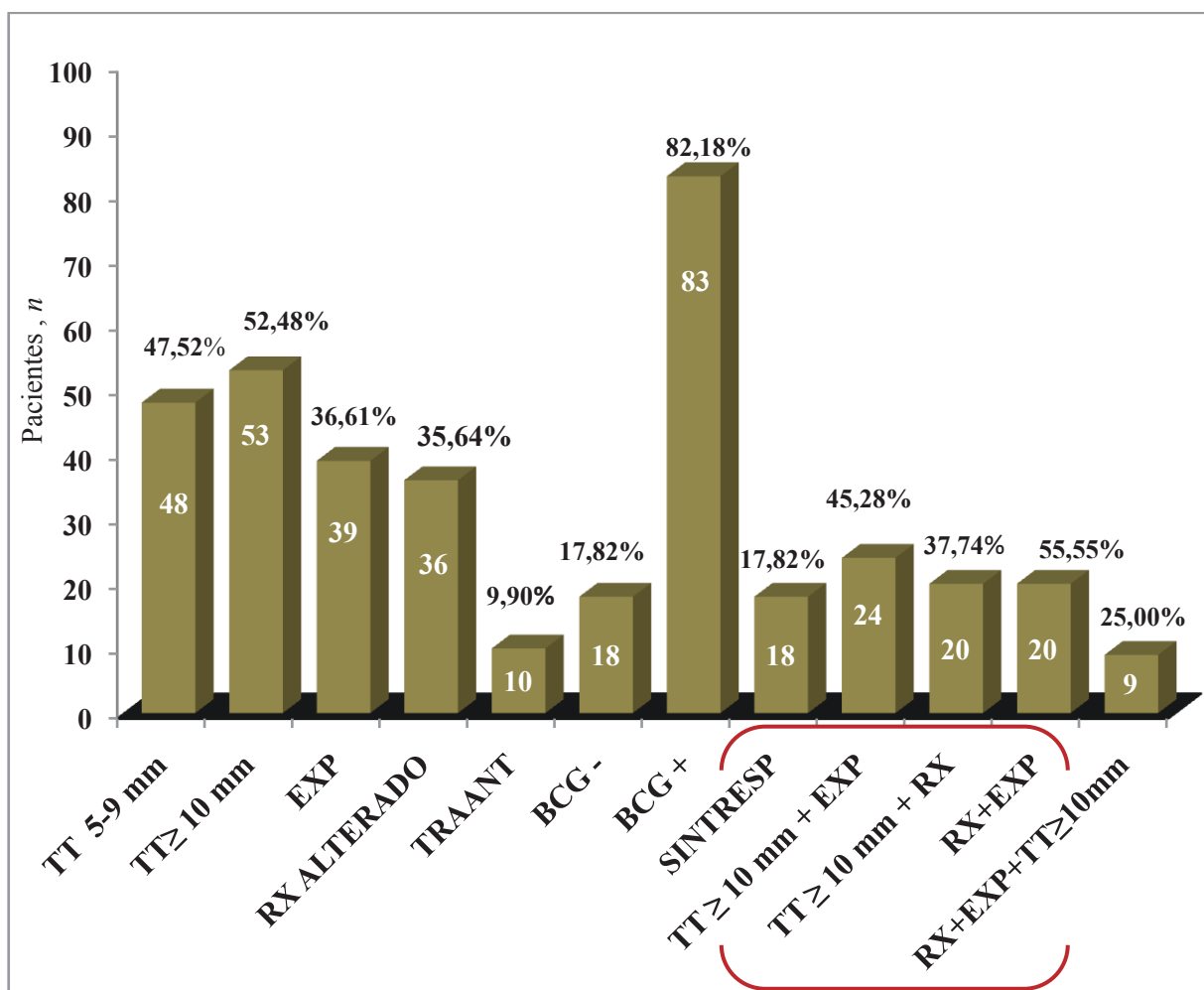
Quanto à avaliação de sintomas respiratórios, 82,18% (n=83/101) eram assintomáticos, 18 pacientes relataram sintomas respiratórios, correspondendo a 17,82%. No período do rastreamento para tuberculose latente alguns diagnósticos foram verificados: asma brônquica (4), bronquiectasia (3), bronquite (2), doença pulmonar obstrutiva crônica (1),

virose (3), e sintomas respiratórios sem etiologia definidos (5) registrados por médicos do serviço de saúde, (**figura 12**).

A vacinação com BCG, confirmada pela presença da cicatriz no braço direito, foi evidenciada em 82,18% (n=83/101) dos pacientes rastreados, enquanto 17,82% (n=18/101) não apresentavam cicatriz vacinal, (**figura 12**). Já a radiografia de tórax alterada por imagens compatíveis com infecção latente foi observada em 35,64% (n=36/101), conforme **figura 12**.

Em relação aos critérios utilizados para o diagnóstico de TB latente, a combinação de dois critérios: o teste tuberculínico (TT) com positividade ≥ 10 mm, associada à exposição à tuberculose ativa representou 45,28% (n=24/53) e para a combinação do TT ≥ 10 mm associado à radiografia de tórax com alterações foi verificado em 37,74% (n=20/53) dos pacientes. Nas associações de dois ou três fatores para a radiografia de tórax (RX), segundo a combinação de RX alterado e exposição à tuberculose ativa, foi encontrado um percentual maior que 50,0%, ou seja, 55,56 (n=20/36), sendo a associação de três variáveis RX + Exposição + TT ≥ 10 mm igual a 25,0% (n=9/36) dos pacientes rastreados, conforme **figura 12**.

FIGURA 12: Frequência dos critérios utilizados para diagnóstico de tuberculose latente, isolados ou em associação, dos 101 pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas e rastreamento positivo. Dados expressos em número (%). HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.



Onde: Teste Tuberculínico (TT) ¹; História de contato com TB ativa (EXP = exposição) ²; Radiografia de Tórax com achados sequelares típicas de TBL ³; Tratamento anterior para tuberculose ativa (TRAANT) ⁴; BGG - (ausente) ⁵, BCG + (presente) ⁶; Sintomas respiratórios presentes (SINTRESP) ⁷.

Acerca dos achados radiológicos nos 36 pacientes com RX alterado por sequela de TBL foi observado quanto aos lobos envolvidos, que o lobo superior direito (LSD) foi o mais acometido, 30,00% (n=12/40) dos pacientes apresentavam lesões nesse lobo, seguido do lobo médio e do lobo superior esquerdo (LSE), com respectivamente 25,00% (n=10/40) e 22,5% (n=9/40). Quanto à lateralidade das lesões, 58,33% (n=21/36) dos pacientes apresentavam achados unilaterais à direita, enquanto 30,56% (11/36) tinham lesões unilaterais à esquerda, e somente 11,11% (n=4/36) tinham lesões compatíveis com sequelas

bilateralmente. Entre as alterações radiológicas mais frequentemente encontradas, estão: nódulo residual calcificado 44,44% (n=16/36), cicatriz fibrótica 19,44% (n=7/36) e espessamento pleural 13,89% (n=5/36), conforme **tabela 4**.

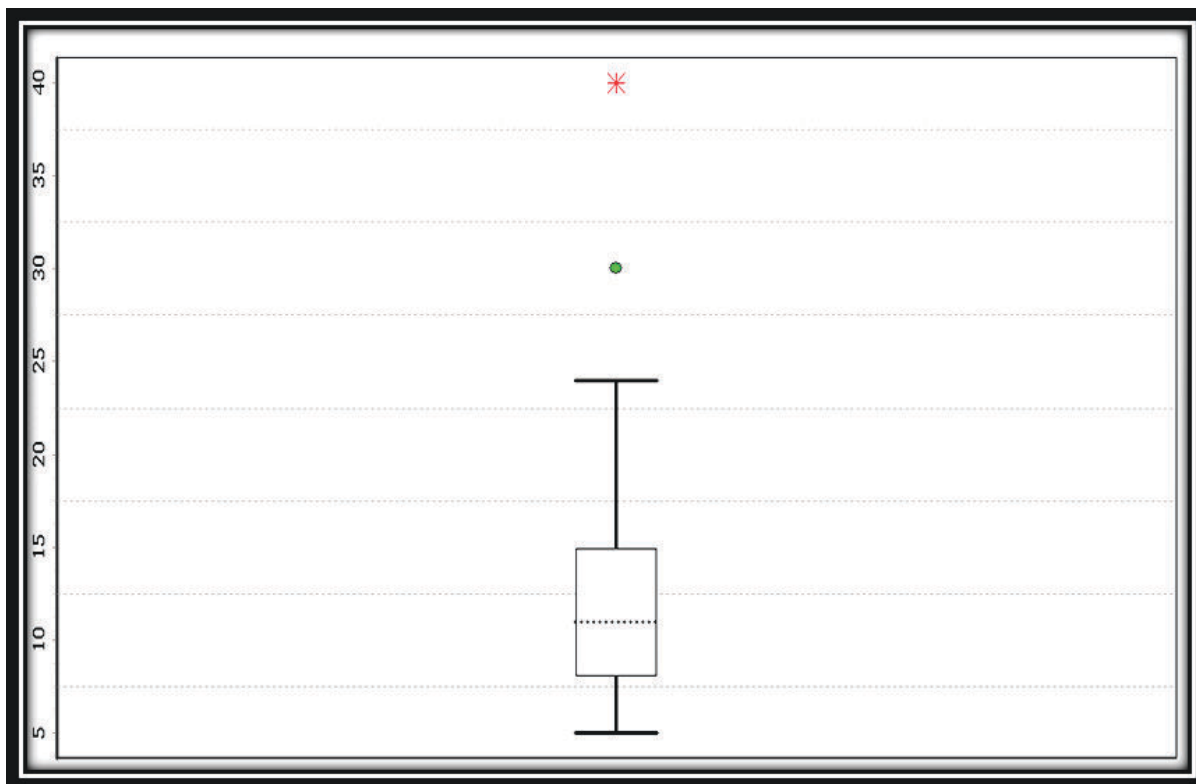
TABELA 4: Frequência das lesões sugestivas de tuberculose latente, nas radiografias de tórax em pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas e rastreamento positivo. HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015, (n=36).

RADIOGRAFIA DE TÓRAX ALTERADA (n=36)	No.	%
Nódulos calcificados:		
Nódulos calcificados apenas	16	44,44
Nódulos calcificados + estrias fibróticas densas	2	5,56
Lesões sugestivas de tuberculose prévia ou infecção, exceto nódulos calcificados:		
Espessamento pleural	5	13,89
Cicatriz fibrótica	7	19,44
Nódulos não calcificados de origem cicatricial	3	8,33
Bronquiectasias	3	8,33
LATERALIDADE DAS LESÕES (n=36)		
Unilateral direita	21	58,33
Unilateral esquerda	11	30,56
Bilateral	4	11,11
LOBOS PULMONARES ENVOLVIDOS (n=40 *) Bilateralidade*		
Lobo superior direito (LSD)	12	30,0
Lobo médio	10	25,0
Lobo inferior direito (LID)	3	7,5
Lobo superior esquerdo (LSE)	9	22,5
Lobo inferior esquerdo (LIE)	6	15,0
SEGMENTO (n=40*) Bilateralidade*		
Apical à direita	12	30,0
Apical à esquerda	9	22,5
Lateral à direita	1	2,5
Medial à direita	9	22,5
Basal à esquerda	6	15,0
Basal à direita	3	7,5

Onde: Radiografia em Projeção Póstero-Anterior e Perfil; (n=40) **relativo à lateralidade bilateral das lesões***.

O teste tuberculínico (TT) foi o principal exame de rastreio para o diagnóstico de TBL. O diâmetro da endureção variou de 5 a 40 mm com média de 12,059±0,595mm e mediana igual a 11 mm, (**figura 13**).

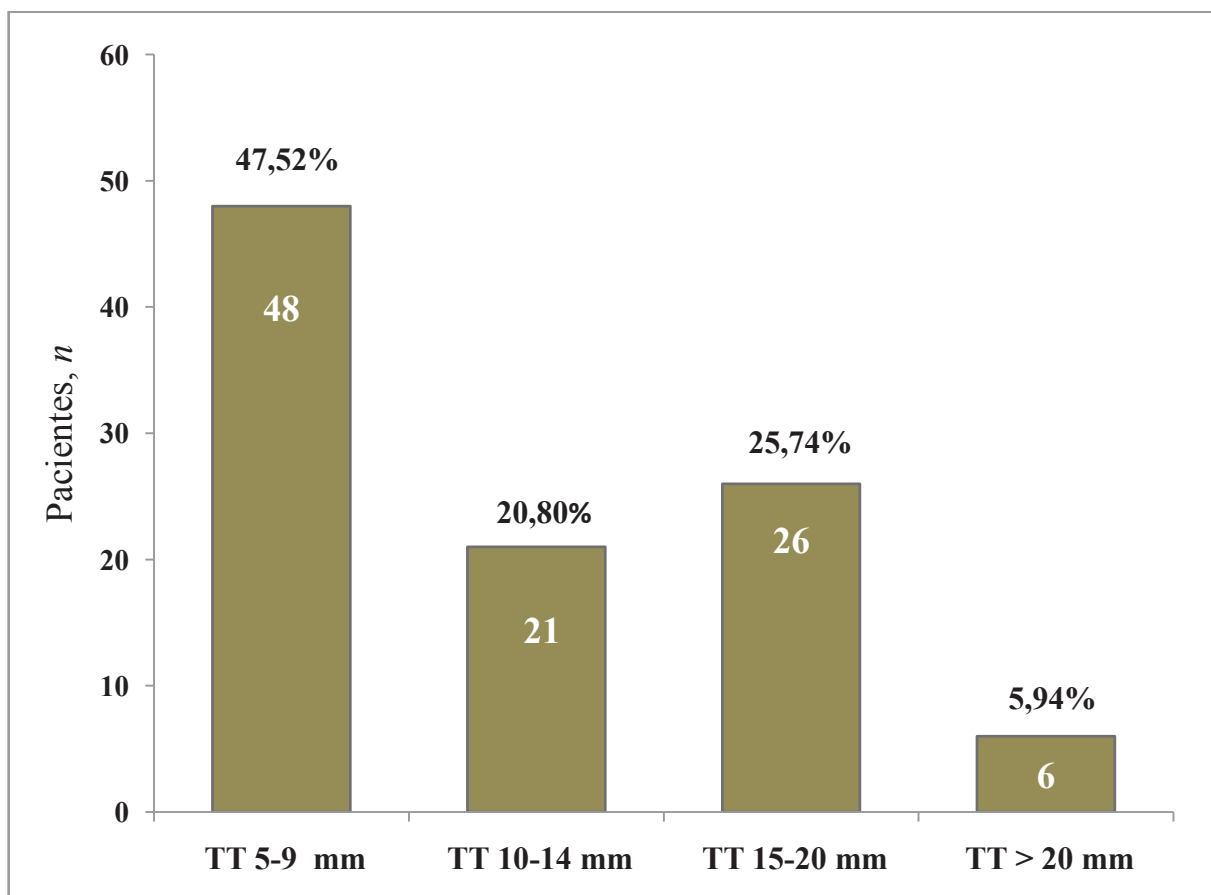
FIGURA 13: Gráfico Box Plot da frequência da positividade do Teste Tuberculínico (TT) entre os 101 pacientes diagnosticados com TBL. HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.



Resultado do TT \geq 5 mm

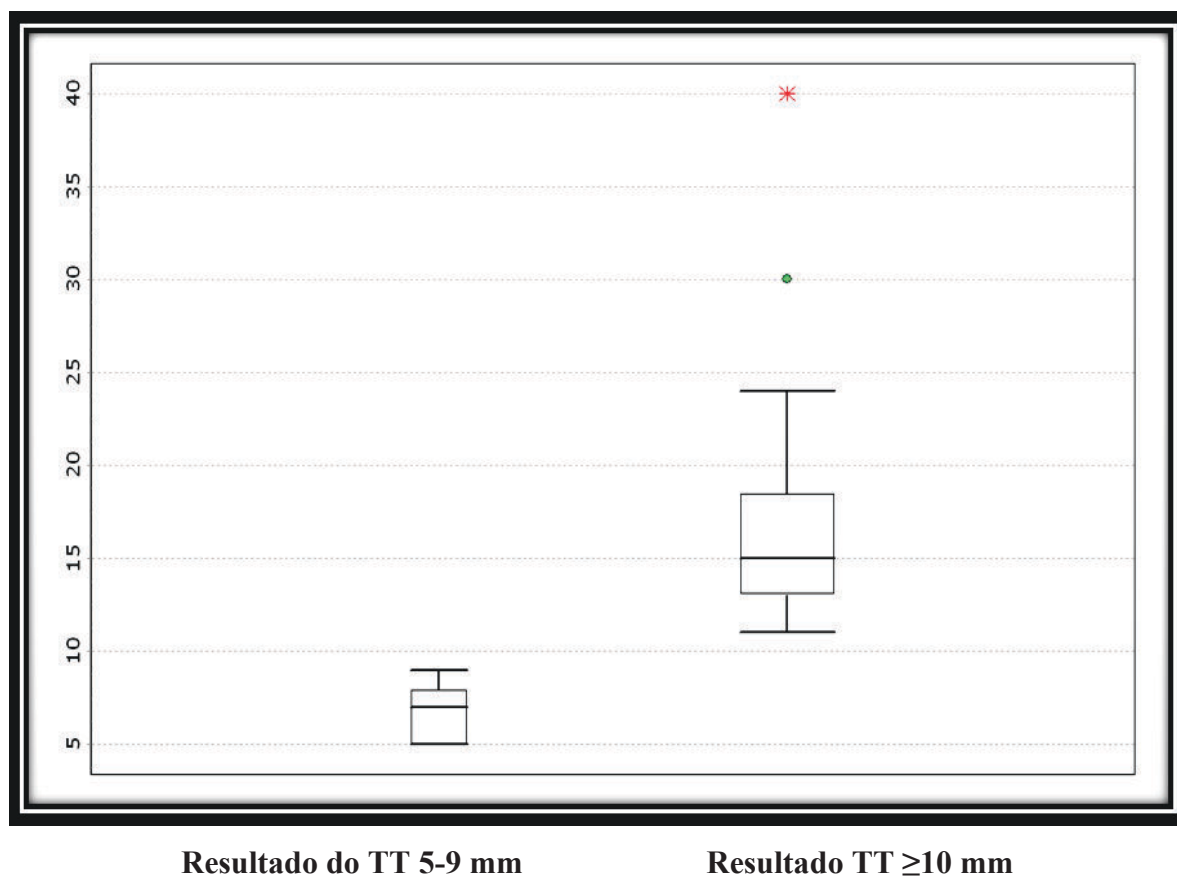
A maioria dos pacientes 52,48% (n=53/101) apresentou forte reação ao teste tuberculínico, com medidas superiores a 10 mm e para os valores compreendidos entre 15 a 20 mm, o percentual encontrado foi de 25,74% (n=26/101), conforme **figura 14**.

FIGURA 14: Frequência da positividade do Teste Tuberculínico (TT) entre os 101 pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas. Dados expressos em número (%). HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.



Os pacientes com resultados do TT (5-9 mm) apresentaram média de positividade de $6,96 \pm 0,24$ mm e mediana igual a 8 mm. Enquanto para os reatores de $TT \geq 10$ mm, a média foi de $16,26 \pm 0,71$ mm e mediana igual a 15 mm, conforme **figura 15**.

FIGURA 15: Gráfico Box Plot em diferentes faixas de positividade do Teste Tuberculínico (TT) entre os 101 pacientes diagnosticados com TBL. HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.



Na **tabela 5**, pode-se observar a influência de algumas variáveis que poderiam estar implicadas na alteração da resposta imunológica ao TT dos pacientes estudados. Porém, somente a idade foi considerada fator estatisticamente significativo, onde (n=82/101) pacientes tinham idade ≥ 35 anos, e destes 48 apresentaram TT ≥ 10 mm, com $p=0,020$. As outras variáveis não possuíam associações significativamente estabelecidas com o resultado do TT. No entanto (n=83/101) pacientes com cicatriz vacinal, apresentaram média do TT igual a $16,3 \pm 0,8$ mm, e destes, 44 tinham o TT ≥ 10 mm. Importante destacar que no momento da testagem 64 (63,36%) pacientes estavam em uso de MMCD: azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, cloroquina, hidroxicloroquina, leflunomida, metotrexato, mesalazina, sulfasalazina (**tabela 5**).

Na **tabela 6**, pode-se observar o uso de fármacos imunossupressores correlacionado com o diagnóstico de base. Verificou-se que a maioria dos pacientes candidatos ao uso de imunobiológicos atendidos no ambulatório de tisiologia para avaliação

clínica foi tratada anteriormente ou ainda estavam utilizando fármacos imunossupressores em regime isolado ou em combinação. O percentual encontrado para o metotrexato em dose $\geq 10\text{mg}$ foi de 45,54% (n=46), com média da dose semanal igual a $12,837 \pm 0,614$, sendo o (p = 0,054), já para dose diária de prednisona $\geq 15\text{mg}$ o percentual encontrado foi de 20,79% (n=21), com média de dose diária igual a $12,540 \pm 0,949$ (p = 0,071).

TABELA 5: Dados demográficos e clínicos dos pacientes com doenças inflamatórias crônicas de acordo com a positividade do Teste Tuberculínico. HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.

TESTE TUBERCULÍNICO (TT) DOS PACIENTES ESTUDADOS						
VARIÁVEIS	CASOS	5-9 mm		≥10 mm		Valor de p
	(n=101)	No.	%	No.	%	
DADOS DEMOGRÁFICOS						
Idade						
< 35 anos	19(18,81)	14	73,68	5	26,32	0,020^b
≥ 35 anos	82 (81,19)	34	41,46	48	58,54	
DIAGNÓSTICO						
Doenças Reumatológicas	84 (83,17)	39	46,43	45	53,57	0,672^a
Doenças Dermatológicas	9 (8,91)	4	44,44	5	55,56	
Doenças de Crohn	8 (7,92)	5	62,50	3	37,50	
História de contato com Tuberculose						
Sim	39 (38,62)	15	38,46	24	61,54	0,159^b
Não	62 (61,38)	33	53,22	29	46,78	
DIAGNÓSTICO						
Tratamento anterior para tuberculose						
Sim	10 (9,90)	7	70,0	3	30,0	0,185^b
Não	91(90,10)	41	45,05	50	54,95	
Cicatriz vacinal com BCG:						
Sim	83(82,18)	39	46,98	44	53,02	0,817^a
Não	18(17,82)	9	50,0	9	50,0	
Radiografia de Tórax:						
Normal	65(64,36)	32	49,23	33	50,77	0,682^b
Com alterações	36(35,64)	16	44,44	20	55,56	
Sintomas respiratórios						
Sim	18(17,82)	10	55,56	8	44,44	0,603^b
Não	83(82,18)	38	45,78	45	54,22	
TRATAMENTO						
PREDNISONA						
Doses <15 mg	41(40,59)	19	46,34	22	53,66	0,593^a
Doses ≥ 15 mg	21(20,79)	12	57,14	9	42,86	
Não Usou	39(38,62)	17	43,59	22	56,41	
Metotrexato mg/semana						
Doses entre 5mg a 7,5mg	6(5,94)	1	16,67	5	83,33	0,294^a
Doses ≥10mg	46(45,55)	23	50,0	23	50,0	
Não usou	49 (48,51)	24	48,98	25	51,02	
OUTROS MMCD*						
Sim	64(63,36)	30	46,88	34	53,12	0,863^b
Não	37(36,64)	18	48,65	19	51,35	

Onde: Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD): azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, cloroquina, hidroxicloroquina, leflunomida, metotrexato, mesalazina, sulfassalazina*, Bacilo Calmette-Guérin (BCG)¹, Teste Qui-quadrado de Pearson (p<0,05)^a, Teste exato de Fisher^b.

TABELA 6: Relação entre o uso de fármacos (metotrexato e prednisona) e a doença de base nos pacientes candidatos ao uso de agentes imunobiológicos. HUWC-UFC, 2011-2015.

MEDICAMENTOS		Total		Doenças reumatológicas		Doenças dermatológicas		Doença de Crohn.		Valor de <i>p</i> *	
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%		
Metotrexato (semanal)		(101)									
	Não usou	49 (48,51)	Não usou	49 (48,51)	39	46,43	3	33,33	7	87,50	0,054
	Usou dose < 10 mg	6 (5,94)	Usou	52 (51,48)	45	53,57	6	66,67	1	12,50	
	Usou ≥ 10 mg	46 (45,54)									
Média da dose MTX (mg) por semana: 12,837±0,614											
Prednisona (diária)											
	Não usou	39 (38,61)	Não usou	39 (38,61)	32	38,10	6	66,67	1	12,50	0,071
	Usou dose < 15mg	41 (40,59)	Usou	62 (61,38)	52	61,90	3	33,33	7	87,50	
	Usou dose ≥ 15mg	21 (20,79)									
Média da dose prednisona (mg) diária: 12,±540± 0,949											

p < 0,05 pelo teste do Qui-quadrado de Pearson para associação: não usou (0) e usou (1)

3.6.1 Tratamento profilático e monitorização

Todos os pacientes do estudo receberam tratamento com isoniazida na dose de 5-10mg/kg de peso até a dose de 300mg em tomada única em jejum utilizando comprimidos de 100mg por um período de 6 ou 9 meses, segundo as Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2009), e das orientações do Ministério da Saúde após avaliação no ambulatório de tisiologia.

Na **tabela 7**, pode-se observar que a taxa de conclusão do tratamento com isoniazida foi de 95,05% (n=96/101). Na combinação do grupo de terapia com biológicos encontra-se a percentagem de 81,25% (n=78/101) e do grupo MMCD igual a 18,75% (n=18/101), $p < 0,001$.

Nas tabelas **7 e 8**, verifica-se que a taxa de interrupção do tratamento profilático devido a um efeito adverso foi de 3,96% (n=4/101), e 0,99% (n=1/101) dos pacientes abandonaram o tratamento profilático, sendo que 20,0% (n=1/79) do grupo dos agentes imunobiológicos descontinuaram o tratamento por efeito adverso (hepatotoxicidade severa) e 80,0% (n=4/22) do grupo dos MMCD não concluíram o tratamento, sendo que 1 abandonou e 3 descontinuaram por efeito adverso (2 devido a sintomas gastrointestinais e 1 devido a hepatotoxicidade), $p < 0,001$. Não houve significância na influência do sexo, uma vez que 100,0% dos pacientes do sexo masculino (n=46/46) e 90,91% do sexo feminino (n=50/55) concluíram o tratamento com isoniazida, $p=0,036$. Porém, os cinco pacientes que não concluíram o tratamento profilático tinham idade ≥ 35 anos.

Da mesma forma, analisando a interrupção do tratamento profilático, em relação à variável uso de medicamentos com potencial de hepatotoxicidade, 63,37% (n=64/101) do total de pacientes que usavam fármacos imunossupressores em regime isolado ou em combinação com agentes imunobiológicos, 92,19% (n=59/96) concluíram o tratamento profilático e usavam os referidos fármacos, porém 7,81% (n=5/5) descontinuaram o tratamento profilático na condição acima relacionada. Quanto aos pacientes que não utilizavam fármacos imunossupressores (MMCD), tais como: Sulfassalazina, Leflunomida, Azatioprina, Mesalazina... 100,0% (n=37/96) dos pacientes, ou seja, todos completaram o tratamento profilático, $p=0,081$, **tabela 8**.

O esquema terapêutico instituído aos pacientes portadores de tuberculose latente foi com isoniazida na dose de 300mg/dia, e a maioria dos pacientes realizou o tratamento profilático por um período de 6 seis meses 90,09% (n=91/101) e 94,50% (n=86/101) completaram o tratamento profilático, entretanto, em 9,90 % (n=10/101) o tratamento se

estendeu até 9 meses, e 100,0% dos pacientes completaram o tratamento profilático, conforme **tabela 8**.

A maioria dos pacientes submetidos ao tratamento profilático 83,17 % (n=84/101) não apresentou nenhum tipo de efeito adverso a isoniazida, e destes (83/84) 98,81% completaram o tratamento profilático, $p < 0,002$. Apenas em um destes pacientes 1,19% (1/84) o tratamento foi abandonado no 2º mês, uma vez que a decisão do uso de imunobiológicos foi revista. Assim, a associação entre o efeito adverso e a conclusão do tratamento profilático foi estatisticamente significativo, $p < 0,002$, (**tabela 8**).

Em relação aos níveis das transaminases hepáticas, Alanina Aminotransferase (ALT/TGP) e Aspartato Aminotransferase (AST/TGO), estas foram considerados normais em 95,05% (96/101) dos pacientes após trinta dias de tratamento profilático, e destes, 96,88% (93/96) concluíram o tratamento proposto. Cinco pacientes (4,95%) desenvolveram elevação transitória das transaminases hepáticas. Entretanto, apenas 2,97% (3/101) apresentaram hepatotoxicidade, e destes somente dois não concluíram o tratamento, sendo estatisticamente significativo, $p < 0,001$, (**tabela 8**).

A avaliação clínica dos pacientes quanto à ocorrência de doença hepática prévia, revelou que somente cinco 4,95% (n=5/101) dos pacientes tratados com isoniazida apresentavam doença hepática prévia caracterizada, como: hepatomegalia com infiltração gordurosa, alcoolismo crônico com esteatose, nódulo pancreático associado à ascite. Em dois pacientes durante o período do tratamento profilático havia o registro de esteatose hepática não alcóolica grau I. Dos pacientes com alterações hepáticas prévias, quatro (n=4/5) concluíram o tratamento profilático, e somente um (n=1/5) com diagnóstico de doença hepática prévia (esteatose hepática não alcóolica grau I), não concluiu o tratamento profilático, porém sem significância estatística, **tabela 8**.

Efeitos adversos temporários associados ao tratamento profilático foram observados, em apenas 16,83% (n=17/101) pacientes, no entanto 76,47% (n=13/17) conseguiram concluir o tratamento com isoniazida. Ainda, comentando sobre os efeitos adversos, 13,86% (n=14/101) dos pacientes apresentaram efeitos considerados menores: náuseas, vômitos, epigastralgias, prurido com rash cutâneo e neuropatia periférica, com duração média de até 30 dias. E destes, dois pacientes não concluíram o tratamento profilático por intolerância medicamentosa (sintomas gastrointestinais). Quanto aos efeitos adversos maiores, apenas 2,97% (n=3/101) dos pacientes apresentaram, sendo que dois não concluíram o tratamento profilático por hepatotoxicidade.

O período médio entre o início do tratamento profilático e o uso de anti-TNF- α foi de aproximadamente três meses, **2,975 \pm 0,390**. E, 43,56% dos pacientes iniciaram o tratamento profilático em no mínimo 1 mês de uso da INH, e destes 93,73% concluíram o tratamento profilático, $p < 0,005$.

Os fatores principais associados à descontinuação do tratamento profilático, com a razão de chance de não encerrá-lo, pode ser observado na **tabela 9**, onde, para tratamento com agentes imunobiológicos/MMCD a razão de chance foi de 17,3; com intervalo de confiança de 95%: (1,82-164,5; $p = 0,013$). Já para o efeito adverso, encontra-se: 25,53 (IC 95%: 2,64-246,7; $p = 0,0051$); e, por último, a transaminase hepática ALT/TGP: 20,60 (IC 95%: 2,46-173,3; $p = 0,0053$), foram estatisticamente significativo na análise multivariada. Na **figura 16**, encontra-se sumarizado o encerramento do tratamento profilático com isoniazida.

TABELA 7: Relação entre o uso de agentes imunobiológicos ou MMCD e a conclusão do tratamento profilático. HUWC-UFC. Fortaleza, Ceará. 2011-2015.

VARIÁVEL	TOTAL	BIOLÓGICOS	MMCD	Valor de P
Indivíduos que receberam tratamento profilático com Isoniazida:				
Tratamento profilático	101 (100,00)	79 (78,21)	22 (21,79)	-
Indivíduos que concluíram o tratamento profilático com Isoniazida	96 (95,05)	78 (81,25)	18 (18,75)	0,001^a
Indivíduos que não concluíram o tratamento profilático com Isoniazida	5 (4,95)	1 (20,0)	4 (80,0)	

$p < 0,05$ pelo teste do Qui-quadrado de Pearson ^a

TABELA 8: Características dos pacientes que completaram ou descontinuaram o tratamento profilático com Isoniazida. HUWC-UFC. Fortaleza, Ceará. 2011-2015.

Desfecho do Tratamento Profilático com INH	Casos TOTAL (101)	Completaram o tratamento (n=96)	Não completar o tratamento (n=05)	Valor de p
Peso:				
< 50 kilos	7 (6,93)	6 (85,71)	1 (14,29)	0,307^b
≥50 kilos	94 (93,07)	90 (95,74)	4 (4,26)	
Nº (%) Idade:				
< 35 anos	19 (18,81)	19 (100,0)	0 (0,00)	0,580^b
≥ 35 anos	82 (81,19)	77 (93,90)	5 (6,10)	
Nº (%) Gênero:				
Masculino	46 (45,54)	46 (100,0)	0 (0,00)	0,036^a
Feminino	55 (54,46)	50 (90,91)	5 (9,09)	
Nº (%) de medicações com potencial de hepatotoxicidade usados pelos pacientes:				
Usaram MMCD				
Sim	64 (63,37)	59 (92,19)	5 (7,81)	0,081^a
Não	37 (36,63)	37 (100,0)	0 (0,00)	
Usaram Metotrexato				
Sim	52 (51,49)	50 (96,15)	2 (3,85)	0,597^a
Não	49 (48,51)	46 (93,88)	3 (6,12)	
Usaram MMCD + Metotrexato				
Sim	35 (34,65)	33 (94,29)	2 (5,71)	0,797^a
Não	66 (65,35)	63 (95,45)	3 (4,55)	
Nº (%) de pacientes com nível de ALT/TGP U/L no dia 30 de INH:				
Normal	96 (95,05)	93 (96,88)	3 (3,12)	0,001^b
Anormal	5 (4,95)	3 (60,0)	2 (40,0)	
Nº (%) de pacientes com nível de AST/TGO U/L no dia 30 de INH:				
Normal	96 (95,05)	93 (96,88)	3 (3,12)	0,001^b
Anormal	5 (4,95)	3 (60,0)	2 (40,0)	
Nº (%) de pacientes com doença hepática prévia:				
Sim	5 (4,95)	4 (80,0)	1 (20,0)	
Não	96 (95,05)	92 (95,83)	4 (4,17)	0,228^b
Nº (%) de pacientes que tiveram efeito adverso a INH:				
Sim	17 (16,83)	13 (76,47)	4 (23,53)	
Não	84 (83,17)	83 (98,81)	1 (1,19)	0,002^b
Nº (%) das causas do efeito adverso:				
Efeitos menores	14 (13,86)	12 (85,71)	2 (14,29)	
Efeitos maiores	3 (2,97)	1 (33,33)	2 (66,67)	0,120^b
Sem efeito adverso	84 (83,17)	83 (98,81)	1 (1,19)	
Nº (%) de pacientes que fizeram o tratamento profilático nos seguintes regimes:				
Período de 6 meses	91 (90,09)	86 (94,50)	5 (5,49)	0,447^b
Período de 9 meses	10 (9,90)	10 (100,0)	0 (0,00)	

Nº (%) Uso da INH antes do uso dos imunobiológicos (meses):				
Não usou imunobiológicos	22 (21,78)	18 (81,82)	4 (18,28)	
Usou imunobiológicos em até 1 mês de tratamento com INH	44 (43,56)	43 (93,73)	1 (2,27)	0,005^b
Usou imunobiológicos em período maior que 1 mês de tratamento com INH	35 (34,65)	35 (100,0)	0 (0,00)	

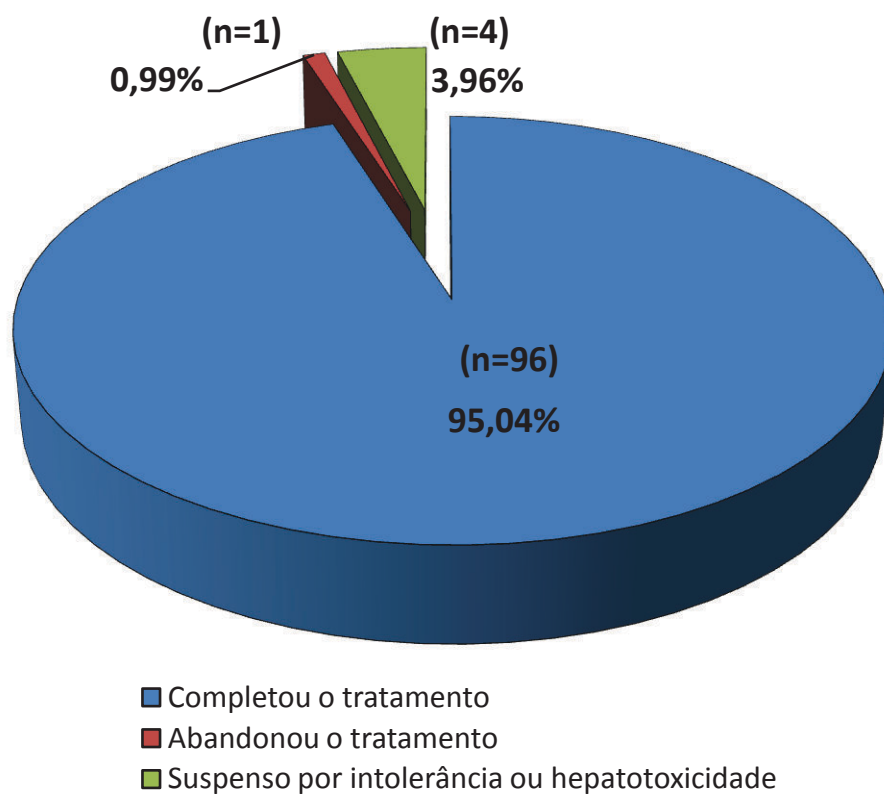
Onde: Alanina Aminotransferase (ALT), Aspartato aminotransferase (AST); p <0,05 pelo teste do Qui-quadrado de Pearson ^a, Teste exato de Fisher ^b.

TABELA 9: Análise multivariada dos fatores associados à conclusão do tratamento profilático e a razão de chance (*Odds Ratio*), seus respectivos intervalos de confiança (IC 95%) e níveis de significância estatística (p), Fortaleza, Ceará. HUWC-UFC, 2011-2015.

VARIÁVEIS	Concluíram o tratamento	Não concluíram o tratamento	<i>Odds Ratio</i> e IC 95%	Valor de P
Tratamento com biológico	78	1		
Tratamento com MMCD	18	4	17,3 (1,82-164,5)	0,0130
Tratamento com MTX				
Sim	50	2		
Não	46	3	1,63 (0,26-10,1)	0,6013
Efeito adverso				
Sim	13	4		
Não	83	1	25,53 (2,64-246,7)	0,0051
ALT/TGP U/L				
Normal	93	3		
Anormal	3	2	20,60 (2,46-173,3)	0,0053
Doença hepática prévia				
Sim	4	1		
Não	92	4	5,75 (0,516-63,96)	0,1547

Onde: Metotrexato (MTX), Alanina Aminotransferase (ALT).

FIGURA 16: Sumarizando o encerramento do tratamento com isoniazida. Fortaleza, Ceará. HUW-UFC, 2011-2015.



4.6.1 Toxicidade da Isoniazida

Os níveis basais das transaminases hepáticas ALT/TGP U/L e AST/TGO U/L na maioria dos pacientes não excedeu o limite superior da normalidade (LSN) do início ao final do tratamento com isoniazida, ou seja, em 95,05% (n=96/101), apenas cinco pacientes (4,95%) desenvolveram elevação transitória das transaminases hepáticas, sendo registrada hepatotoxicidade moderada e severa em três pacientes. As **tabelas 10 e 11** mostram os níveis basais das transaminases hepáticas dos pacientes que realizaram tratamento com isoniazida no 1º e 3º mês de uso. A média AST em 30 dias foi de 35 ± 15 e de ALT em 30 dias, igual a 37 ± 14 , já após 90 dias de tratamento profilático, as seguintes médias foram observadas: AST= $28,1 \pm 5,4$ e ALT= $29,2 \pm 4,3$, sendo os resultados sem significância estatística.

TABELA 10: Níveis basais das transaminases hepáticas dos pacientes que realizaram tratamento com isoniazida, no 1º e 3º mês de uso. HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.

NÍVEIS BASAIS DE AST/ALT	N= (101)	Mediana	Máximo	Mínimo	Moda	Intervalo (Q1 25-75%)	IC 95%	Desvio padrão	Média (EP média)	Valor de p *
Aspartato aminotransferase (AST) U/L										
Níveis no dia 30 de INH	101	18	1577	7	12	(13; 25)	(4,9; 66,1)	155,2	35,5±15,4	0,467 *
Níveis no dia 90 de INH	101	20	556	8	18	(17; 28)	(17,44; 38,77)	53,9	28,1±5,4	
Alanina Aminotransferase (ALT) U/L										
Níveis no dia 30 de INH	101	20	1384	7	16	(16; 29)	(10,0; 63,7)	136,1	36,9±13,5	0,420 *
Níveis no dia 90 de INH	101	23	434	11	20	(18; 30)	(20,67; 37,69)	43,1	29,2±4,3	

p<0,05 pelo Teste T pareado *, Isoniazida (INH) ¹, Q1 (1º quartil inferior 25% e 3º quartil superior 75%) ², IC (intervalo de confiança 95%) ³.

TABELA 11: Relação entre duas amostras independentes dos níveis basais das transaminases hepáticas dos pacientes que realizaram tratamento com isoniazida, no 1º e 3º mês de uso. HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.

NÍVEIS BASAIS DE AST/ALT (U/L)				
Aspartato aminotransferase (AST U/L) 30 dias <i>versus</i> Alanina Aminotransferase (ALT U/L) 30 dias				
	N= (101)	Média (EP média)	Desvpadrão	Valor de p *
AST 30	101	35±15	155	0,947*
ALT 30	101	37±14	136	
Aspartato aminotransferase (AST U/L) 90 dias <i>versus</i> Alanina Aminotransferase (ALT U/L) 90 dias				
	N= (101)	Média (EP média)	Desvpadrão	Valor de p *
AST 90	101	28,1±5,4	53,9	0,874*
ALT 90	101	29,2±4,3	43,1	

p<0,05 pelo Teste T para duas amostras independentes *.

7.4.1 Comentários sobre a evolução clínica dos pacientes que apresentaram hepatotoxicidade

No **caso 1**, a paciente apresentou hepatotoxicidade sintomática e não concluiu o tratamento profilático. No período apresentava quadro de tonturas, náuseas, vômitos, dor abdominal e elevação das transaminases hepáticas 3 vezes LSN após 3 meses de uso da isoniazida, como persistiu a elevação das enzimas hepáticas, o tratamento profilático foi suspenso. No período, usava outros medicamentos hepatotóxicos: leflunomida 20mg/dia e metotrexato 15 mg/semana, e ainda não tinha iniciado o tratamento com agentes imunobiológicos, (**tabela 12**).

No **caso 2**, da mesma forma, a paciente apresentou elevação das transaminases hepáticas 3 vezes LSN, porém sem sintomas, após 2 meses de uso da isoniazida. Retornando aos valores normais após suspensão da isoniazida e infliximabe. Após 30 dias novas dosagens das enzimas hepáticas foram realizadas com retorno aos valores normais, mesmo em uso de metotrexato 20 mg/semana e azatioprina 100 mg/dia. Reintroduziu-se a isoniazida e o tratamento foi completado em 9 meses, (**tabela 12**).

Ainda na **tabela 12**, pode-se observar que no **caso 3**, os valores das transaminases hepáticas, elevaram-se até cinco vezes o LSN, considerado hepatotoxicidade sintomática severa, pois no segundo mês de tratamento com isoniazida a paciente apresentou quadro de tonturas, náuseas, vômitos, icterícia, colúria e acolia fecal, astenia, febre e dor abdominal, com dosagens dos níveis das transaminases hepáticas elevadas, Alanina Aminotransferase (ALT/TGP) igual a 1577 e Aspartato Aminotransferase (AST/TGO) igual a 1384, e após duas

semanas as dosagens continuaram elevadas ALT/TGP=1333 e AST/TGO=1059, então, foi suspenso o tratamento profilático e o tratamento com infliximabe, pois a paciente já tinha iniciado o uso de imunobiológico há 1 (um) mês. Após 30 dias novas dosagens das enzimas hepáticas foram realizadas e continuaram elevadas ALT/TGP=564 e AST/TGO=434. Realizou-se sorologia para hepatites B e C com resultados negativos. Após nova avaliação pelo pneumologista, considerou-se a possibilidade de evitar o uso de imunobiológicos e isoniazida. Vale ressaltar, que a paciente era portadora de doença hepática prévia, do tipo esteatose hepática não alcóolica grau I. Neste caso, a paciente não concluiu o tratamento profilático.

TABELA 12: Distribuição dos três casos de hepatotoxicidade relacionados ao tratamento com isoniazida. HUWC-UFC, 2011-2015.

	Aspartato aminotransferase (AST) Alanina Aminotransferase (ALT)	Sintomas	Conclui tratamento profilático	Doença hepática prévia
CASO 1	Aumento AST/ALT 3 X LSN	SIM	NÃO	NÃO
CASO 2	Aumento AST/ALT 3 X LSN	NÃO	SIM	NÃO
CASO 3	Aumento AST/ALT 5 X LSN	SIM	NÃO	SIM

7.4.2 Comentários sobre a evolução clínica dos pacientes que apresentaram outros efeitos adversos temporários

Em relação aos efeitos adversos temporários associados ao tratamento profilático foi observado em 16,83% (n=17/101) pacientes. Os eventos adversos frequentemente encontrados foram: náuseas, vômitos, epigastralgias, prurido com rash cutâneo e neuropatia periférica, com duração média de até 30 dias, atribuídos a isoniazida. Dentre estes, 13,86% (n=14/101) apresentaram efeitos menores, e destes, dois pacientes não concluíram o tratamento profilático, uma paciente apresentou intolerância medicamentosa com sintomas associados a prurido com rash cutâneo, febre, cefaleia, dor abdominal, náuseas e vômitos, porém a paciente era portadora de doença de Crohn e a exacerbação do quadro clínico piorou a tolerabilidade ao tratamento profilático, no entanto, fez somente três meses de uso da isoniazida, estava em uso de MMCD, porém ainda não tinha iniciado a terapia

imunobiológica. Outra paciente, também, apresentou intolerância medicamentosa, com náuseas, vômitos persistente, fez somente dois meses de uso da isoniazida, no período estava utilizando somente MMCD, então, foi encaminhada ao gastroenterologista, como a indicação de imunobiológico foi suspensa por estabilidade do quadro reumatológico, não houve necessidade de reintrodução da isoniazida. Os demais pacientes, 12 (85,71%) completaram o esquema de 6 ou 9 meses prescrito, sob vigilância clínica rigorosa, (**tabela 8**).

Quando relacionado os efeitos adversos com variáveis de interesse para a adesão ao tratamento profilático com isoniazida, observa-se que a relação entre o não surgimento do efeito adverso e a conclusão do tratamento profilático (encerramento) foi significativa, tendo resultado de $p < 0,002$, conforme **tabela 13**. Dos 96 pacientes que concluíram o tratamento profilático, um percentual bastante significativo 86,46% ($n=83/84$), não apresentou qualquer efeito adverso. Em relação à presença de comorbidade, dos 17 casos de efeito adverso 47,05% ($n=8/17$) possuíam alguma comorbidade, e 76,47 % ($n=13/17$) faziam uso de medicamentos imunossupressores inerentes à doença de base, (**tabela 13**) e (**figura 17**).

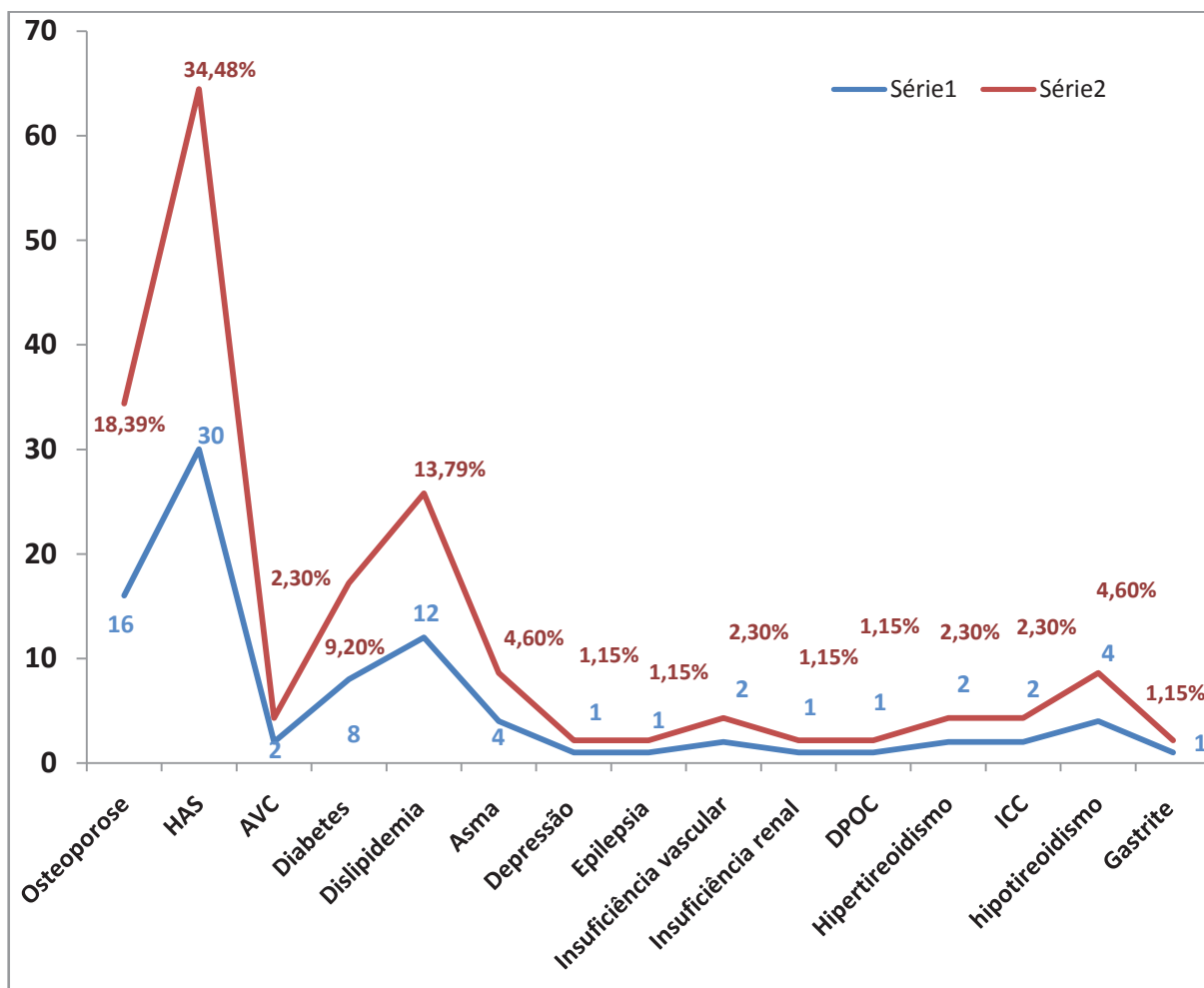
Das comorbidades prevalentes a hipertensão arterial apresentou o maior percentual com 34,48% ($n=30/87$), seguido da osteoporose 18,39% ($n=16/87$), dislipidemia 13,79% ($n=12/87$) e diabetes 9,20% ($n=8/87$), vale ressaltar que ($n=51/101$) apresentaram comorbidades, mas a frequência destas somaram 87 casos, pois 30 pacientes tinham de 2 a 5 comorbidades e 21 pacientes tinham apenas 1 (uma) comorbidade, (**figura 17**).

TABELA 13: Relação entre o efeito adverso e as variáveis de interesse para adesão ao tratamento profilático. HUWC-UFC, 2011-2015.

		EFEITO ADVERSO				
VARIÁVEIS		Sim	%	Não	%	Valor de <i>p</i>
Meses de uso	≤ 6 meses	14	15,38	77	84,62	0,241^a
	> 6 meses	3	30,0	7	70,0	
Comorbidades	Sim	8	15,69	43	84,31	0,756^a
	Não	9	18,0	41	82,0	
Uso de MTX	Sim	7	13,46	45	86,54	0,351^a
	Não	10	20,41	39	79,59	
Uso de MTX+MMCD	Sim	5	14,29	30	85,71	0,618^a
	Não	12	18,18	54	81,82	
Uso de MMCD	Sim	13	20,31	51	79,69	0,219^a
	Não	4	10,81	33	89,19	
Uso de agentes imunobiológicos concomitante ao uso de INH	Sim	12	15,19	67	84,81	0,403^a
	Não	5	22,73	17	77,27	
Nível da ALT/TGP no dia 30 de INH	Normal	14	14,58	82	85,42	0,032^b
	Anormal	3	60,0	2	40,0	
Nível da AST/TGO no dia 30 de INH	Normal	14	14,58	82	85,42	0,032^b
	Anormal	3	60,0	2	40,0	
Doença hepática prévia	Sim	3	60,0	2	40,0	0,032^b
	Não	14	14,58	82	85,42	
Encerramento do Tratamento profilático	Sim	13	13,54	83	86,46	0,002^a
	Não	4	80,0	1	20,0	

Comorbidades prevalentes: hipertensão arterial, osteoporose, dislipidemia, diabetes; Isoniazida (INH)¹, Metotrexato (MTX)², Medicamentos Modificadoras do Curso da Doença (MMCD)³, Alanina Aminotransferase (ALT)⁴, Aspartato aminotransferase (AST)⁵, $p < 0,05$ pelo teste do Qui-quadrado de Pearson^a, Teste exato de Fisher^b.

FIGURA 17: Frequência das comorbidades encontradas nos 101 pacientes candidatos ao uso de agentes imunobiológicos após rastreamento para TBL. Dados expressos em número (%). HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.



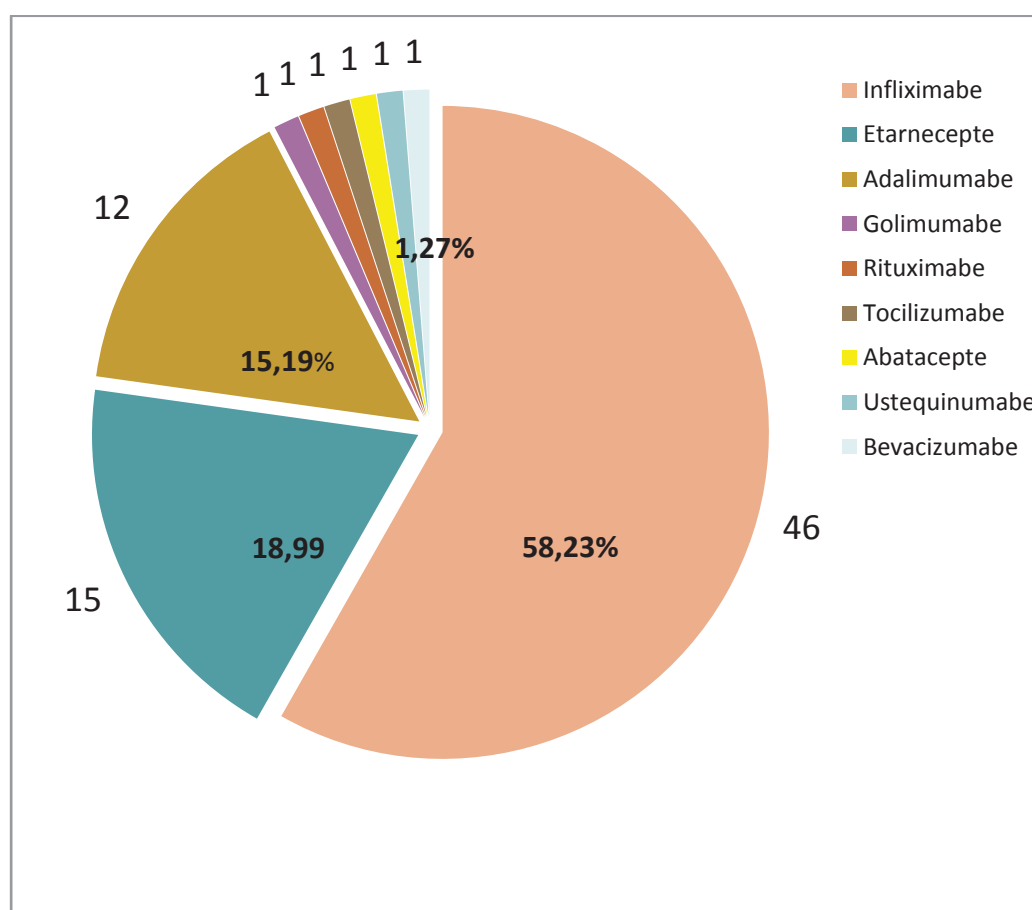
Onde: Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) ¹; Acidente Vascular Cerebral (AVC) ²; Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) ³; Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) ⁴.

5.6.1 Relação entre o uso de agentes imunobiológicos e eventos adversos

Na **figura 18**, observa-se a utilização dos agentes imunobiológicos no tratamento das doenças inflamatórias crônicas imunomediadas. Dos anticorpos monoclonais anti-TNF- α , o infliximabe foi preconizado em 58,23% (n=46/79) dos pacientes, seguido do etarnecepte em 18,99% (n=15/79) e do adalimumabe em 15,19% (n=12/79), um (n=1/79) paciente utilizou golimumabe (1,27%), bem como, um paciente (n=1/79) usou bevacizumabe. O restante, (n=4/79) dos pacientes utilizaram outros agentes imunobiológicos com diferentes alvos imunológicos, quais sejam: (n=1/79) rituximabe/anticorpo monoclonal quimérico anti CD-20 de células B, depletor de linfócitos B., (n=1/79) tocilizumabe/anticorpo monoclonal anti-IL-R

(contra receptor de interleucina-6), (n=1/79), abatacepte/anticorpo monoclonal bloqueadores da ativação do linfócito T (CD80/CD86), e (n=1/79) ustequinumabe/anticorpo monoclonal IgG1 kappa (IL-12 e IL-23), cabe lembrar que, estes tiveram trocas terapêuticas, conforme apresentado na **tabela 14**, e 25,32% (n=20/79) dos pacientes usaram até dois tipos de agentes imunobiológicos. Porém, mais de sessenta por cento, 64,55% (n=51/79) usou somente um tipo de agente imunobiológico. A maioria dos pacientes que utilizou infliximabe, etarnecepte e adalimumabe eram portadores de doenças reumatológicas, tais como: artrite reumatoide e espondilite anquilosante, conforme **tabela 15**.

FIGURA 18: Frequência dos agentes imunobiológicos utilizados pelos portadores de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas. Dados expressos em número e percentagem (%). HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.



Dos pacientes acima relacionados, 13,92% (n=11/79), também, utilizavam Medicamentos Modificadores do Curso da Doença concomitantemente ao uso dos agentes imunobiológicos, e 25,32% (n=20/79) fizeram uso de metotrexato e/ou glicocorticoides. Um

dado interessante é que 48,10% (n=38/79) usaram até três tipos de terapia imunossupressora, concomitante ao uso de agentes imunobiológicos, tais como: MMCD + metotrexato e/ou prednisona. O período de tempo entre o início da isoniazida e a terapêutica com anti-TNF- α oscilou entre 1 e 10 meses (**média de 2,975 \pm 0,390 meses**). E, a taxa de interrupção do tratamento com agentes imunobiológicos foi de 55,69% (n=44/79).

Tabela 14: Características clínicas dos pacientes que utilizaram agentes imunobiológicos. HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.

AGENTES IMUNOBIOLÓGICOS	n=79	%
Duração do tratamento, em (anos)		
< 1 ano (meses)	4/79	5,06
Entre 1- 4 anos	75/79	94,94
Tratados com agente imunobiológicos (quantidade)		
Usou somente um agente imunobiológico	51/79	64,55
Usou até dois agentes imunobiológicos	20/79	25,32
Usou até três agentes imunobiológicos	7/79	8,86
Usou até quatro agentes imunobiológicos	1/79	1,26
Interromperam o tratamento com agentes imunobiológicos		
No. (%) de pacientes que interromperam o tratamento	44/79	55,69

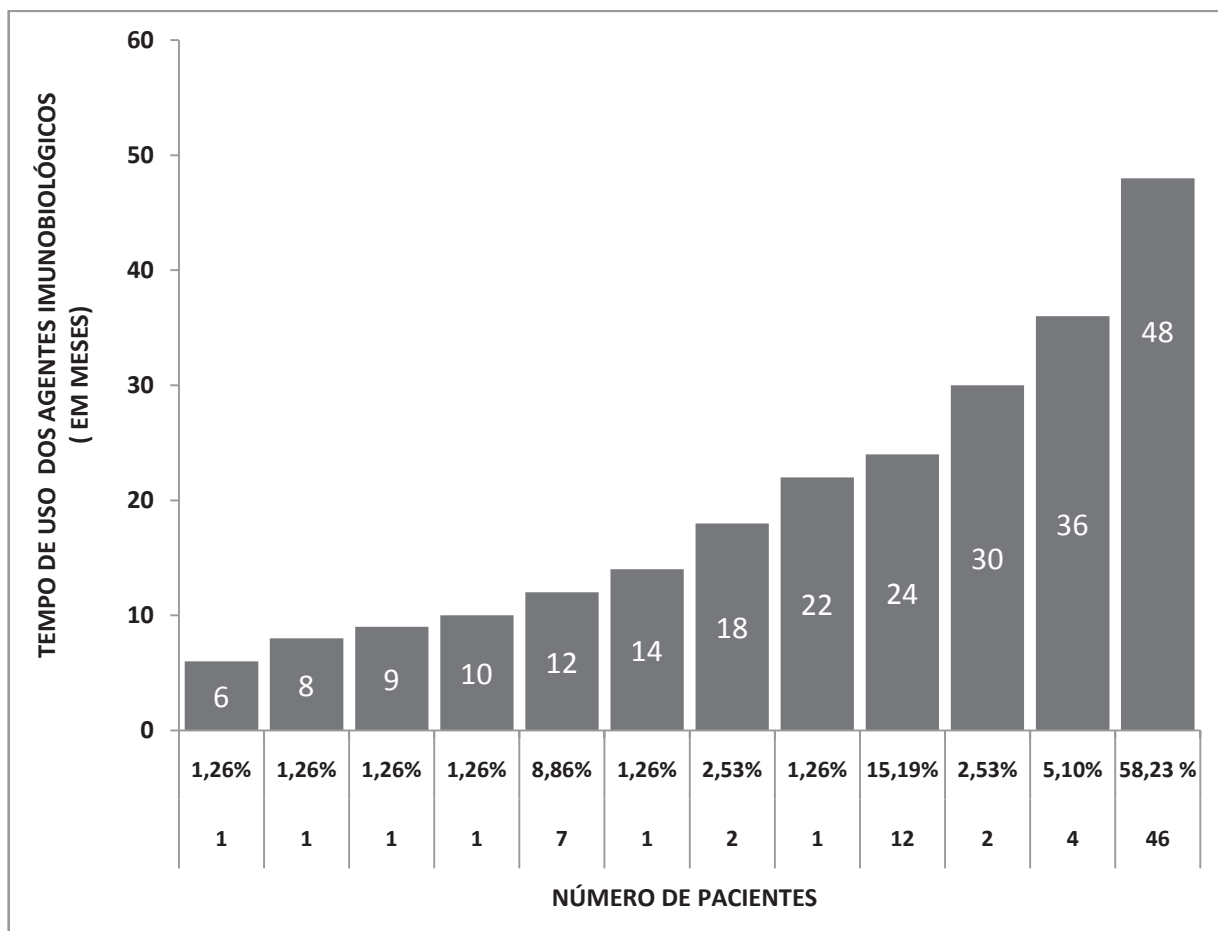
Tabela 15: Exposição a tratamento com agentes imunobiológicos, de acordo com o diagnóstico dos 101 pacientes acompanhados longitudinalmente. Fortaleza, Ceará. HUWC-UFC, 2011-2015.

Agentes imunobiológicos		Doenças reumatológicas	Doenças Dermatológicas	Doenças gastrointestinais
TIPOS	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)
Infliximabe	46 (58,23)	36 (56,25)	5 (55,56)	5 (83,33)
Etanercepte	15(18,99)	14 (21.89)	1 (11,11)	0
Adalimumabe	12 (15,19)	9 (14.06)	2 (22,22)	1 (16,66)
Rituximabe	1 (1,265)	1 (1,56)	0	0
Tocilizumabe	1 (1,265)	1 (1,56)	0	0
Abatacepte	1 (1,265)	1 (1,56)	0	0
Golimumabe	1 (1,265)	1 (1,56)	0	0
Ustequinumabe	1 (1,265)	0	1 (11,11)	0
Bevacizumabe	1 (1,265)	1 (1,56)	0	0
Total	79/101	64/79	9/79	6/79

Onde: Doenças reumatológicas*: Artrite reumatoide e Espondilite anquilosante, Doenças Dermatológicas: Psoríase; Doenças gastrointestinais: Doença de Crohn. Os medicamentos: Rituximabe, Tocilizumabe, Abatacepte foram utilizados em artrite reumatoide e os medicamentos: Golimumabe e Bevacizumabe: em espondilite anquilosante.

O tempo médio de exposição ao tratamento com agentes imunobiológicos foi de $3,08 \pm 0,13$ anos (mínimo de 6 meses e máximo de 48 meses), Além disso, 86,07% (n=68/79) dos pacientes estavam recebendo o tratamento por mais de um ano, com 58,23% (n=46/79) dos pacientes sendo tratados ao longo de 4 anos, **conforme figura 19**.

FIGURA 19: Pacientes com TT positivo que receberam agentes imunobiológicos: tempo de uso em meses desde a primeira dose até o encerramento do seguimento. Fortaleza. 2011-2015.



A suspensão ou troca da terapêutica imunobiológica ocorreu por diferentes motivos, observados na **tabela 16**, e estava mais frequentemente relacionada às infecções no estudo como um todo, do que à ineficiência ou aos efeitos adversos classificados como reação adversa ao medicamento. A ineficiência ou perda de eficácia foi observada em (22,73%) dos pacientes com artrite reumatoide e espondilite anquilosante que utilizaram infliximabe ou adalimumabe, com média do tempo de uso do anti-TNF- α , em meses, de $20,55 \pm 4,65$. Embora as frequências de eventos adversos do tipo reação adversa ao medicamento, tenham sido observadas em mais de quinze por cento (15,91%), com média do tempo de uso do anti-TNF

de $18\pm 4,68$, também, com maior frequência nas doenças reumatológicas, no uso de infliximabe, adalimumabe e etanercepte.

Tabela 16: Principais motivos de suspensão ou troca da terapêutica em pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas, tratados com agentes imunobiológicos. No período de 2011-2015. HUWC-UFC, Fortaleza-Ceará.

Tratamento	Motivos (n=44)				TOTAL
	Eventos adversos n(%)				
	Perda de eficiência	Reação adversa	Infecções	Gravidez	
Infliximabe	6 (13,64)	3 (6,82)	20 (45,45)	-	29 (65,90)
Adalimumabe	4 (9,09)	3 (6,82)	4 (9,09)	1 (2,27)	12 (27,27)
Etanercepte	-	1 (2,27)	2 (4,54)	-	3 (6,82)
TOTAL	10 (22,73)	7 (15,91)	26 (59,08)	1 (2,27)	44 (100,0)

7.5.1 O surgimento de infecções no decurso do tratamento com agentes imunobiológicos

As infecções foram os eventos adversos mais frequentes em pacientes usando agentes imunobiológicos (59,08%). Os locais mais comuns de infecção foi o trato respiratório (36,37%), a percentagem encontrada para o trato respiratório superior foi de (13,64%), trato respiratório inferior (9,09%) e doenças crônicas de vias respiratórias (13,64%). Os outros locais ou condições tiveram percentagens inferiores a 10,0%, tais como: infecção viral, infecção do trato urinário, trato gastrointestinal, pele e partes moles, e outras condições: lúpus induzido por infliximabe, mielotoxicidade e gestação, conforme **tabela 17**.

Durante o período de observação, três casos de câncer foram relatados (tireoide; pulmão e próstata), com média do tempo de uso do anti-TNF- α , em meses, até aparecer os sintomas da doença de $24\pm 12,0$, com prevalência nas doenças reumatológicas (n=3/3), no uso de infliximabe (n=2/3) e adalimumabe.

TABELA 17: Distribuição das infecções em pacientes em uso de agentes imunobiológicos, por localização de órgãos ou sistemas. HUWC-UFC, 2011-2015. Fortaleza – Ceará.

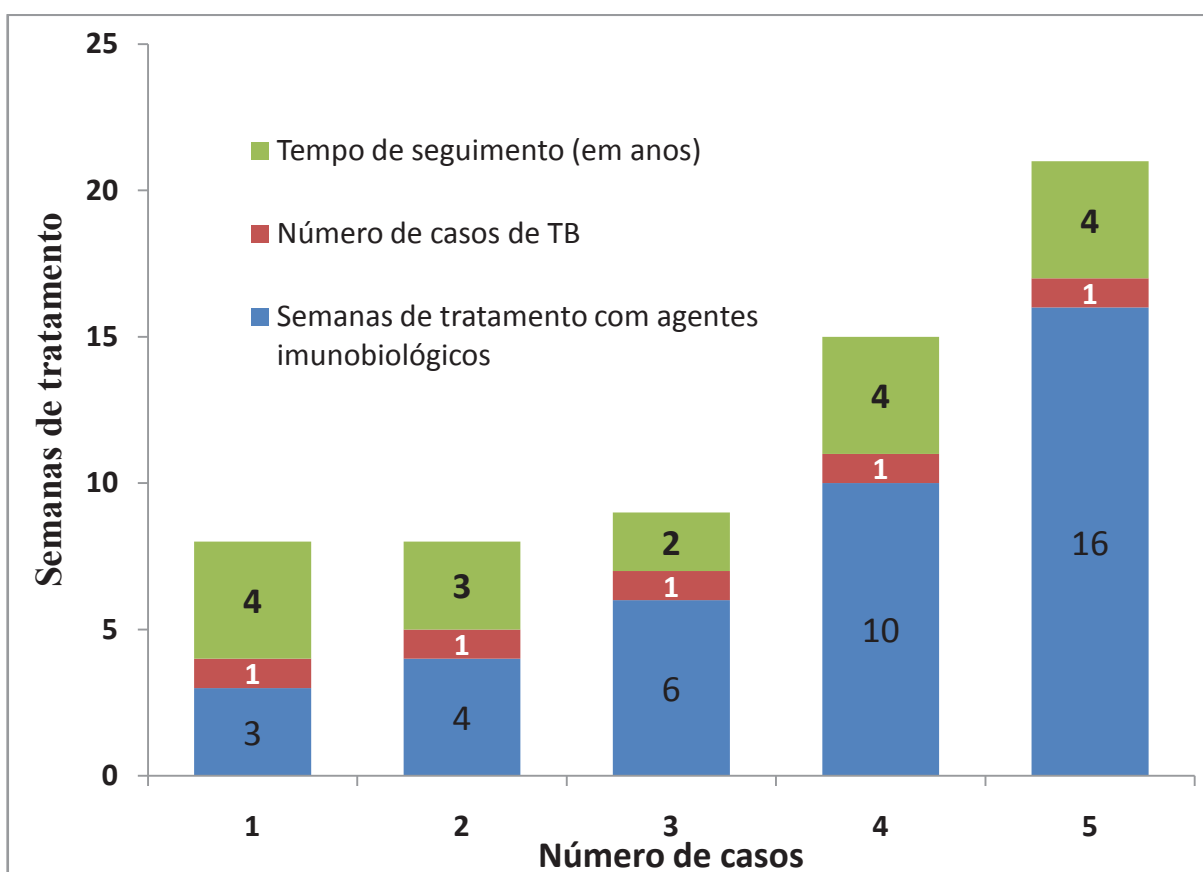
TIPO	f % (n=26/44)
Rinosinusite	3 (6,82)
Faringite	2 (4,54)
Lesão nasal	1 (2,27)
Total de infecções vias respiratórias superiores	6 (13,64)
Pneumonia	2 (4,54)
Infecção respiratória	1 (2,27)
Abscesso pulmonar	1 (2,27)
Total de infecções vias respiratórias inferiores	4 (9,09)
Neoplasia de pulmão	1 (2,27)
Tuberculose ativa	5 (11,36)
Total de doenças crônicas de vias respiratórias	6 (13,64)
Pericardite viral aguda	1 (1,27)
Herpes Zoster	1 (1,27)
Total de infecções virais	2 (4,54)
Neoplasia de próstata	1 (1,27)
ITU	1 (1,27)
Total de infecções trato urinário	2 (4,54)
Fístula anal	1 (1,27)
Nódulo pancreático	1 (1,27)
Total de infecções do trato gastrointestinal	2 (4,54)
Lúpus induzido por infliximabe	1 (1,27)
Mielotoxicidade	1 (1,27)
Nódulos subcutâneos	1 (1,27)
Neoplasia de tireoide	1 (1,27)
Total de outras condições patológicas	4 (9,09)
Total geral	26 (59,08)

Até o final da pesquisa, cinco casos de tuberculose ativa foram detectados no grupo em tratamento com anti-TNF- α e um caso no uso de MMCD. Em um dos casos, a tuberculose era extrapulmonar e, nos demais casos, pulmonar, mas, em todos os seis, houve recuperação total, com média do tempo de uso do anti-TNF- α , em meses, até aparecerem os sintomas da tuberculose ativa de $24 \pm 8,09$, com o mínimo de 3 semanas e máximo de 16 semanas de tratamento com agentes imunobiológicos (**Figura 20**), com prevalência nas doenças reumatológicas (n=4/5), no uso de infliximabe e etanercepte, com maior frequência para o infliximabe (n=4/5).

A taxa de incidência de tuberculose doença nos pacientes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, psoríase e doença de Crohn, de julho de 2011 a julho de 2015, incluindo (n=79/101) pacientes tratados com agentes imunobiológicos anti-TNF- α (etanercepte, infliximabe, adalimumabe) e outros agentes imunobiológicos (abatacepte,

rituximabe, tocilizumabe, ustequinumabe), bem como, (n=22/101) pacientes tratados somente com MMCD. Houve (n=1/22) caso de TB no grupo controle (MMCD) e (n=5/79) no grupo anti-TNF, mas não houve ocorrência de TB nos pacientes tratados com outros agentes imunobiológicos (abatacepte, rituximabe, tocilizumabe, ustequinumabe), todos com triagem para tuberculose latente positiva. Nesta análise, a taxa de incidência foi de 2 casos por 100.000 pacientes-ano.

FIGURA 20: Frequencia dos casos de TB ativa durante o tratamento com agentes imunobiológicos. Fortaleza, Ceará. HUWC-UFC, 2011-2015.

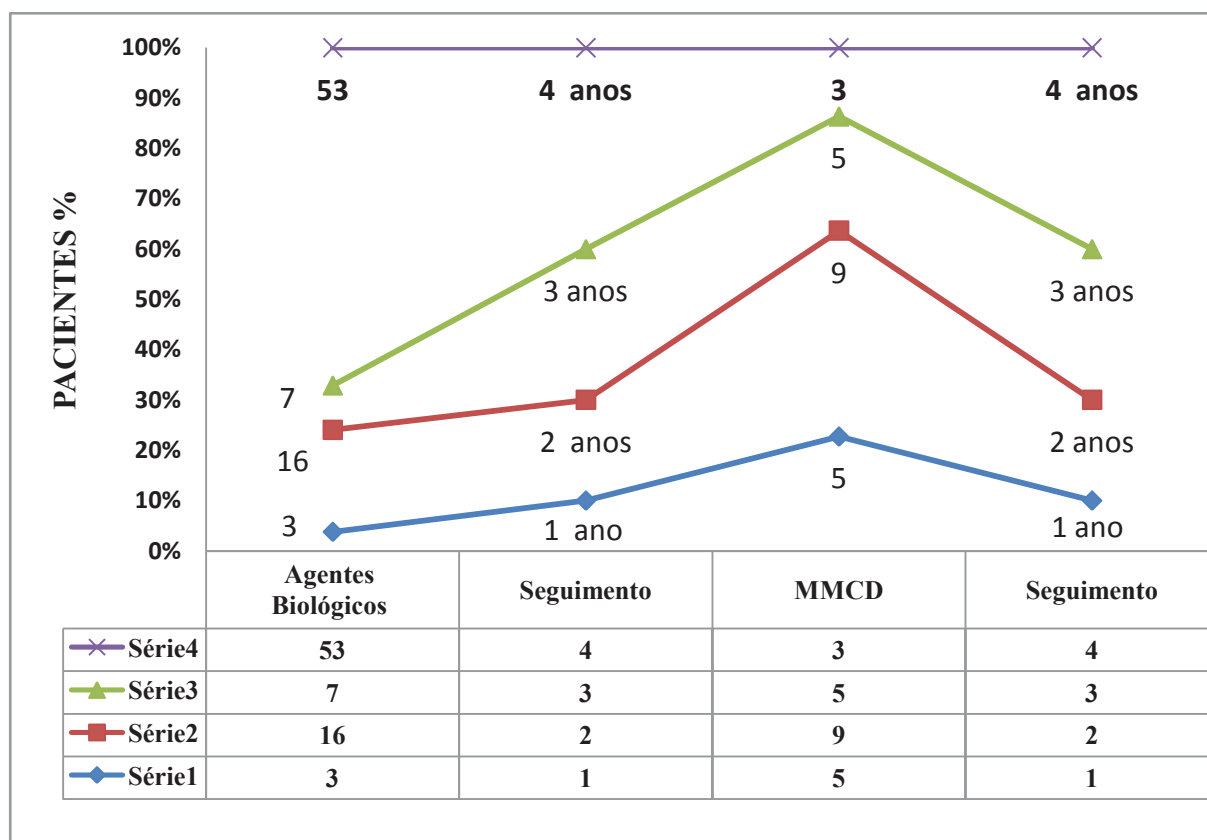


6.5.2 Seguimento dos pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas no uso de agentes imunobiológicos e MMCD.

Além disso, os resultados ao longo do seguimento demonstram que a maior parte dos pacientes que utilizaram agentes imunobiológicos foram acompanhados por um período de 4 anos, correspondendo a 67,08% (n=53/79), enquanto os pacientes que utilizaram

somente MMCD, representaram 3,79% (n=3/22) para o mesmo período de acompanhamento. Em relação ao 3º ano de seguimento, em números absolutos, obteve-se um número menos expressivo de pacientes sendo acompanhados para esse período, ou seja, permaneceram no seguimento até 3 anos de acompanhamento, (n=7/79) dos pacientes em uso de agentes imunobiológicos, e (n=5/22) dos pacientes em uso de MMCD. Os primeiros anos de seguimento, denominados 1º ano e 2º ano, em que os pacientes permaneceram até 1 ano ou 2 anos de acompanhamento, representou (n=19/79) para os agentes imunobiológicos e (n=14/22) para os MMCD. Porém, esses pacientes foram monitorados de perto pelo ambulatório de tisiologia na investigação do desenvolvimento da TB ativa durante os dois anos após o início da terapia com inibidor de TNF, devido à reativação da doença ativa ser mais provável de ocorrer dentro dessa janela de dois anos, conforme **figura 19**.

FIGURA 21: Seguimento durante o tratamento com agentes imunobiológicos e MMCD. Fortaleza, Ceará. HUWC-UFC, 2011-2015.



6.6.1 Descrição dos casos de tuberculose na terapêutica com agentes imunobiológicos e Medicamentos Modificadores do Curso da Doença sintéticos (MMCD)

Dos casos de tuberculose detectados durante o seguimento longitudinal, 05 foram registrados em pacientes que utilizavam agentes imunobiológicos, destes, quatro eram portadores de doenças reumatológicas: dois com artrite reumatoide e dois com espondilite anquilosante, a outra paciente tinha doença de Crohn, a maioria era do sexo feminino (n=4/5), e em todos os casos o tratamento profilático foi completado com esquema terapêutico de 6 meses de uso da INH. Em um dos casos, a tuberculose era extrapulmonar (TB ganglionar cervical) e, nos demais casos, pulmonar, mas, em todos os cinco, houve recuperação total, **tabela 18.**

Das variáveis epidemiológicas, o TT inicial foi considerado forte reator na maioria dos casos (n=4/5), e em somente, uma paciente o valor inicialmente encontrado foi de 5 mm. Na ocasião da suspeita, todos os pacientes apresentaram reatividade forte para o TT, com valores superiores a 15 mm. A exposição prévia a tuberculose aconteceu em quatro dos cinco pacientes, e somente um paciente relatou história de tratamento anterior para tuberculose.

Outro fator de risco encontrado nesses pacientes foi o uso de corticoide de maneira isolada ou em associação com MMCD, quatro dos cinco pacientes usaram prednisona na dose de 10 a 20 mg, e dois pacientes usaram metotrexato na dose de 20 mg.

A confirmação diagnóstica de tuberculose ativa deu-se através de 2 amostras positivas para BAAR na baciloscopia direta de escarro em 2 dos 5 pacientes. Em um destes casos foi feito o isolamento de *Mycobacterium tuberculosis* através de cultura. Em três pacientes a baciloscopia direta no escarro foi negativa, e o diagnóstico presuntivo de TB pulmonar foi realizado através da Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) e Radiografia de Tórax em PA e Perfil, estes últimos exames, foram realizados em todos os pacientes, bem como, biópsia ganglionar realizada no caso da tuberculose extrapulmonar.

Todos os pacientes realizaram esquema básico para tuberculose pulmonar, inicialmente com comprimidos em dose fixa combinada na fase intensiva, 2RHZE 150/75/400/275 mg rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E), e posteriormente, na fase de manutenção com 4RH 300/200 rifampicina e isoniazida. Todos completaram seis meses de tratamento regular, tiveram boa evolução clínica e radiológica, e receberam alta na condição de curados. Os pacientes seguem em acompanhamento no

ambulatório de tisiologia e nos ambulatórios especializados para o tratamento das doenças inflamatórias crônicas imunomediadas. A reintrodução do agente imunobiológico ocorreu por decisão dos profissionais dos referidos ambulatórios, em dois pacientes sob rigorosa vigilância.

Um caso de tuberculose aconteceu com uma paciente que não utilizou agentes imunobiológicos devido à contraindicação (**caso 6; tabela 18**). Paciente do sexo feminino, 67 anos, portadora de artrite reumatoide há 19 anos, manteve contato prévio com indivíduo infectado (tuberculose pulmonar), realizou tratamento profilático com INH por 6 meses. Usou fosfato de cloroquina 250 mg/dia, durante o período de 1 ano e sulfassalazina 2 g/dia concomitante ao uso de prednisona 5 mg/dia durante dois períodos de 1 e 2 anos. Ao final do segundo período de uso da sulfassalazina, a paciente apresentou alterações pulmonares na Tomografia Computadorizada de Alta Resolução e Radiografia de Tórax em PA e Perfil, sugestivas de tuberculose pulmonar, bem como, duas baciloscopias positivas, sendo o TT forte reator na suspeita com valor de 25 mm. Realizou tratamento com esquema 2RHZE e 4RH 300/200 e concluiu o tratamento para tuberculose em 6 meses, quando recebeu alta por cura e continuou em seguimento no ambulatório de reumatologia.

Tabela 18: Descrição dos casos de tuberculose ativa durante o tratamento com agentes imunobiológicos ou MMCD. Fortaleza, Ceará. HUWC-UFC, 2011-2015.

AGENTES IMUNOBIOLÓGICOS								
CASOS	Idade	Sexo	Tempo anti-TNF	TT Inicial	TT na suspeita	Sítio da infecção	Terapêutica	Diagnóstico
1	64	F	18	5 mm	15 mm	Pulmonar	Infliximabe	AR
2	51	F	48	14 mm	18 mm	Pulmonar	Infliximabe	EA
3	60	F	30	18 mm	20 mm	Pulmonar	Infliximabe	DC
4	56	M	10	14 mm	20 mm	Pulmonar	Etarnecepte	EA
5	54	F	12	12 mm	16 mm	Extrapulmonar	Infliximabe	AR
MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA								
CASO	Idade	Sexo	Tempo DMCD	TT Inicial	TT na suspeita	Sítio da infecção	Terapêutica	Diagnóstico
6	67	F	12	9 mm	25 mm	Pulmonar	MMCD**	AR

Onde: Artrite reumatoide (AR), Espondilite anquilosante (EA), Psoríase (PS); Doença de Crohn (DC). * tempo de uso do anti-TNF ou da MMCD (**fosfato de cloroquina, sulfassalazina**) até aparecer os sintomas da tuberculose ativa.

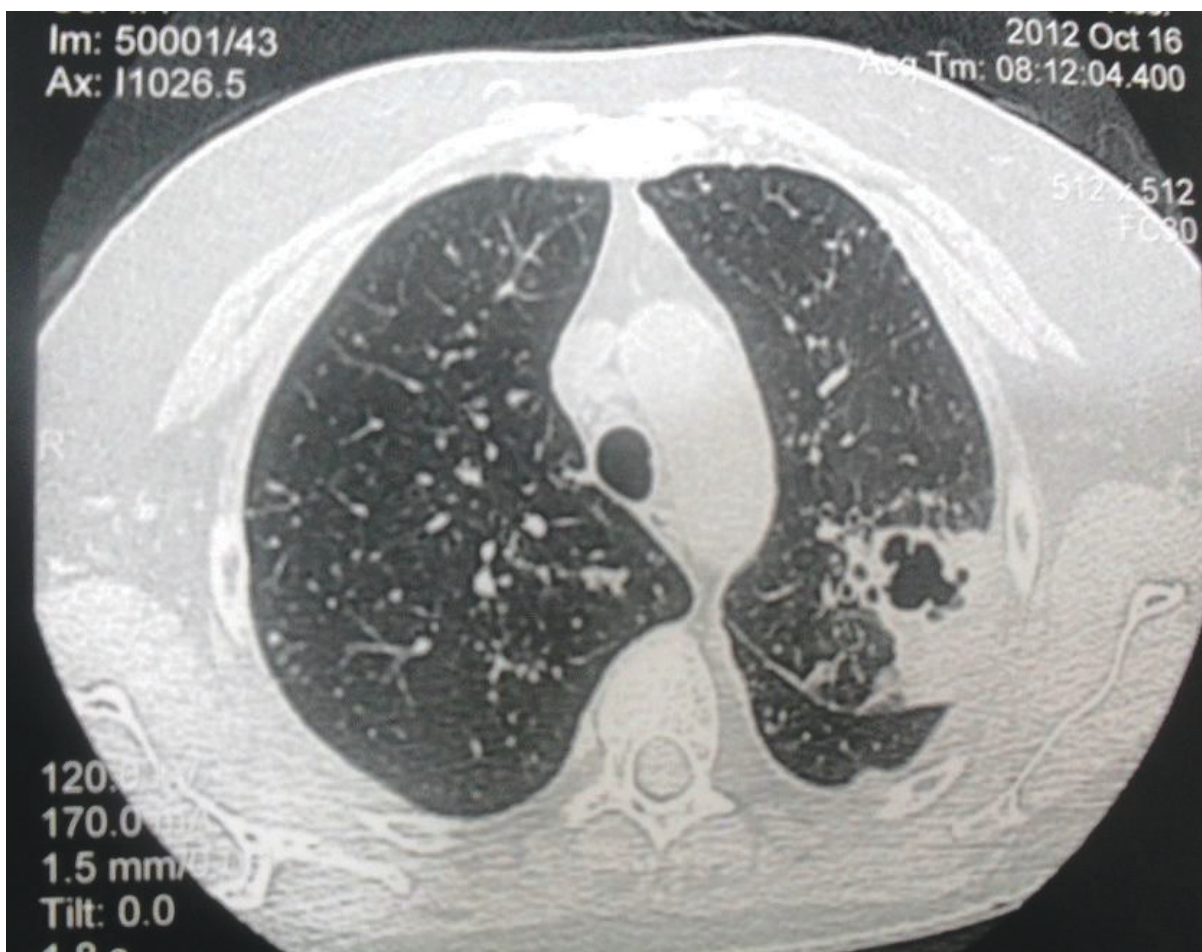
7.6.1 Descrição dos casos de tuberculose pulmonar que não tiveram confirmação por baciloscopia, inclusive o caso de tuberculose extrapulmonar: Imagens Radiológicas e da Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) do tórax.

CASO 1

HISTÓRIA CLÍNICA: paciente feminina, 64 anos, com diagnóstico de artrite reumatoide (AR) há aproximadamente 10 anos, apresentando outras comorbidades, quais sejam: hipertensão arterial, hipotireoidismo, osteoporose. Utilizou vários esquemas terapêuticos para o controle da doença como: leflunomide 20 mg/dia, metotrexato 15 mg/semana e prednisona 10mg/dia, sem melhora clínica, evoluiu com muitos sintomas articulares, tais como: quadro acentuado de parestesias nos pés e fraqueza em membros inferiores e discreta sinovite nos tornozelos com deformidades, sendo indicado o tratamento com agentes imunobiológicos. Realizou rastreio para tuberculose latente. O teste tuberculínico (TT) resultou em endureção igual a 5 mm e RX de tórax nas posições pósterio-anterior e perfil, obteve imagens radiológicas sem alterações. **CONDUTA:** iniciou tratamento para tuberculose latente com isoniazida 300mg/dia por seis meses. Depois de dois meses fez a 1ª pulsoterapia com infliximabe na dose de 300mg, e após esse período manteve o uso do imunobiológico a cada 6 semanas. **EVOLUÇÃO:** na 11ª dose de infliximabe apresentou celulite no membro superior esquerdo. Fez tratamento com antibiótico, manteve o tratamento com agente imunobiológico e obteve a remissão do processo infeccioso. Entretanto, após 1 mês, voltou a apresentar quadro clínico de infecção pulmonar com febre diária de (38°C), associado à tosse persistente, e usou levofloxacino 500 mg durante 10 dias, apresentou discreta melhora, mas, a seguir, voltou a apresentar, tosse persistente, expectoração, dor torácica, então, procurou atendimento médico, e na ocasião, realizou pesquisa de **BAAR no escarro, sendo negativa nas três amostras**. Realizou, também, Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) do torác que foi sugestivo de tuberculose pulmonar em franca atividade, (**figura 22**). Foi iniciado esquema básico para tuberculose pulmonar (2RHZE/4RH), mantendo o uso de leflunomida 20mg/dia, metotrexato 7,5 mg/semana e prednisona 10 mg/dia para controle da AR. Teve boa evolução clínica e radiológica após 6 meses de tratamento específico e recebeu alta por cura. Segue em

acompanhamento no ambulatório de pneumologia e de reumatologia, e não usou mais agentes imunobiológicos desde o diagnóstico de TB pulmonar.

FIGURA 22: Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) evidenciando infiltrado cavitário no lobo superior esquerdo (LSE), sugestivo de tuberculose pulmonar em atividade. HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.



CASO 2

HISTÓRIA CLÍNICA: Paciente feminina, 51 anos, apresentando comorbidades: hipertensão arterial, dislipidemia e fibromialgia, diagnosticada com espondilite anquilosante há aproximadamente 15 anos. Utilizou vários esquemas terapêuticos, como Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD), quais sejam: sulfassalazina 2g, metotrexato 15mg/semana e prednisona 10mg/dia. Sem apresentar melhora clínica, teve indicação de uso de agentes imunobiológicos. Considerada em grupo de risco para o desenvolvimento de tuberculose submeteu-se a avaliação. A radiografia de tórax foi normal e o teste tuberculínico

(TT) resultou em 14 mm, sendo classificada como caso de tuberculose latente **CONDUTA:** fez tratamento com isoniazida 300mg/dia por seis meses sem qualquer intercorrência. Após quatro meses, iniciou a pulsoterapia com infliximabe, evoluindo sem sintomas de infecção pulmonar e melhora significativa nos sinais e sintomas da EA. **EVOLUÇÃO:** Após quatro anos de uso do infliximabe 300mg a cada 6 semanas, no qual a paciente realizou 30 (trinta) infusões do agente imunobiológico, começou a apresentar febre intermitente de 38°C, tosse com expectoração, adinamia e astenia com perda ponderal de peso de aproximadamente 3 kilos por mês. Na ocasião, foi suspenso o agente imunobiológico e iniciada investigação para tuberculose pulmonar, apresentando radiografia de tórax com condensação em lobo superior esquerdo, sugestivo de processo inflamatório e **baciloscopia direta no escarro negativo nas três amostras**. Foi iniciado, então, antibioticoterapia com ceftriaxona e azitromicina por 10 dias. Apresentou melhora do estado geral, porém com persistência da tosse, persistência da perda ponderal de peso e piora do padrão radiológico em radiografia de tórax de controle (**figura 23**). Foi internada para investigação de tuberculose pulmonar. Durante o período de internação, realizou uma Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) de tórax que evidenciou consolidação cavitária em ápice do pulmão esquerdo (LSE), com imagens de “árvore em brotamento”, associada a opacidades nodulares, sugerindo processo broncopneumônico por tuberculose ativa e linfonodomegalia mediastinal, (**figura 24A, 24B**), sendo iniciado esquema básico para tuberculose pulmonar, comprimidos em dose fixa combinada 2RHZE/4RH “rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E)”. Completou seis meses de tratamento regular, teve boa evolução clínica e radiológica e recebeu alta como curada. Segue em acompanhamento no ambulatório de pneumologia e de reumatologia com a suspensão do infliximabe. Um ano após suspensão do infliximabe reumatologista solicitou parecer do pneumologista, sendo solicitado novo rastreamento que teve resultado negativo, TCAR com consolidações parenquimatosas no lobo superior esquerdo de aspecto inflamatório crônico, compatível com lesão sem atividade (TB residual). Porém, o pneumologista decidiu por parecer contrário ao uso de anti-TNF, devido passado de TB pulmonar. Porém, o médico reumatologista decidiu pelo uso de etarnecepte, no qual a paciente faz uso há 1 ano, sem sinais e sintomas de infecção.

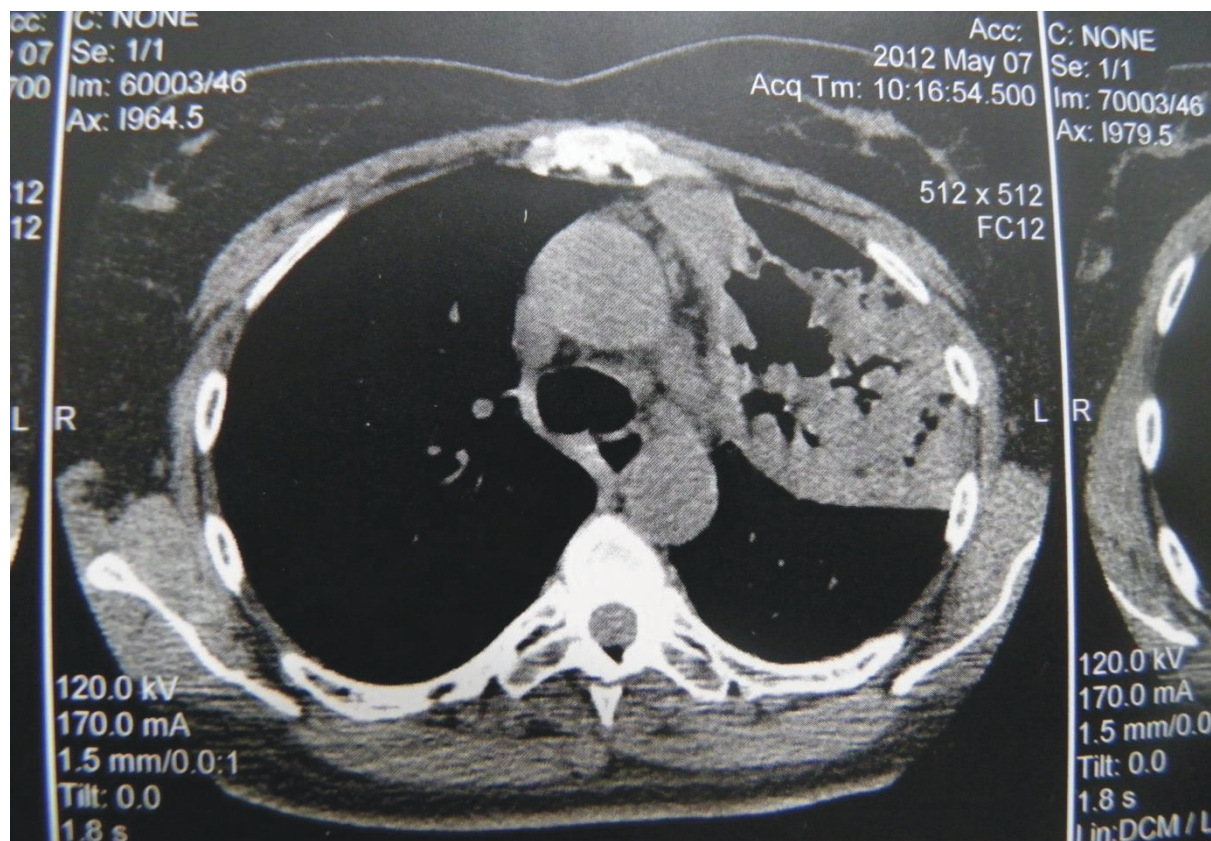
FIGURA 23: Radiografia de Tórax em PA e Perfil evidenciando infiltrado inflamatório em lobo superior esquerdo (LSE). HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.



FIGURA 24-A: Tomografia Computadorizada de Tórax em Alta Resolução (TCAR) evidenciando consolidação cavitária em ápice do pulmão esquerdo (LSE), com imagens de “árvore em brotamento”. HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.



FIGURA 24-B: Tomografia Computadorizada de Tórax em Alta Resolução (TCAR) evidenciando consolidação cavitária em ápice do pulmão esquerdo (LSE), com imagens de “árvore em brotamento”. HUWC-UFC. Fortaleza, 2011-2015.



CASO 5

HISTÓRIA CLÍNICA: Paciente feminina, 54 anos, diagnosticada com artrite reumatoide há aproximadamente 10 anos. Utilizou vários esquemas terapêuticos para espondilite anquilosante, como Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD), quais sejam: sulfassalazina 2g/dia, metotrexato 7,5mg/semana e prednisona 10mg/dia. Sem apresentar melhora clínica, teve indicação de uso de anti-TNF. A radiografia de tórax foi normal e o teste tuberculínico (TT) resultou em 12 mm, relatou história de contato com pessoa com TB pulmonar, sendo classificada como caso de tuberculose latente. **CONDUTA:** fez tratamento com isoniazida 300mg/dia por seis meses sem qualquer intercorrência. Após 2 meses, iniciou a pulsoterapia com infliximabe, evoluindo sem sintomas de infecção pulmonar e melhora significativa nos sinais e sintomas da AR. **EVOLUÇÃO:** Após 1 ano de uso do infliximabe 300mg a cada 6 semanas, na 10ª infusão do agente imunobiológico, começou a apresentar febre intermitente de 38°C, adinamia e astenia com perda ponderal de peso, mas sem evidencia clínica ou imagens de acometimento pulmonar, Radiografia de tórax em PA e

Perfil normal e Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) de tórax normal, **baciloscopia direta no escarro em três amostras negativas**. Na ocasião, foi suspenso o agente imunobiológico e iniciada investigação para tuberculose extrapulmonar através de biópsia ganglionar, no mês anterior teve episódio de infecção respiratória alta e desenvolveu adenomegalias cervicais, bilaterais, com sinais inflamatórios associados e dolorosos à palpação, realizou PPD com resultado de 16 mm e o diagnóstico de tuberculose ganglionar foi confirmado através de biópsia do gânglio. Foi iniciado, então, esquema básico de tratamento para tuberculose ativa, com comprimidos em dose fixa combinada 2RHZE/4RH “rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E)”, seguido da fase de manutenção com isoniazida e rifampicina durante 4 meses, perfazendo um total de 6 meses de tratamento, teve boa evolução clínica e recebeu alta como curada, e não usou mais agentes imunobiológicos desde o diagnóstico de TB ganglionar.

No detalhamento da **tabela 19**, o risco de desenvolver tuberculose ativa foi de 1,39 vezes maior (IC 95%: 0,17-11,3) em pacientes que receberam terapia com agentes imunobiológicos (78,22%) em comparação com aqueles que não usaram (21,78%). O uso de prednisona (61,38%) teve um risco relativo de 3,15 vezes maior (IC 95%: 0,38-25,9) em comparação aos pacientes que não usaram (38,61%). Já a exposição prévia a tuberculose, ou seja, o contato com pacientes bacilíferos (38,61%) teve um risco relativo de 7,95 vezes maior (IC 95%: 0,96-65,5) em comparação aos pacientes que não tiveram contato (61,39 %), $p=0,0541$.

TABELA 19: Risco relativo (RR) da tuberculose associado a diferentes variáveis de interesse em doenças inflamatórias crônicas imunomediadas. Fortaleza, Ceará. HUWC-UFC, 2011-2015.

TRATAMENTO BIOLÓGICO	N (%)	TB	RR	IC (95%)	P
Usou biológico	79 (78,22)	5	1,39	0,17-11,3	0,7567
Não usou biológico, somente MMCD	22 (21,78)	1			
Usou metotrexato	52 (51,48)	2			
Não usou metotrexato	49 (48,51)	4	0,47	0,09-2,46	0,3719
Usou prednisona	62 (61,38)	5			
Não usou prednisona	39 (38,61)	01	3,15	0,38-25,9	0,2870
História de contato com Tuberculose	39 (38,61)	5			
Não houve contato com indivíduos com TB	62 (61,39)	1	7,95	0,96- 65,5	0,0541
RX de tórax com alterações	36 (35,64)	2			
RX de tórax normal	65 (64,36)	4	0,90	0,17-4,69	0,9032
TT 5-9 mm	48 (47,52)	2			
TT ≥ 10 mm	53 (52,48)	4	0,55	0,11-2,88	0,4809

RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança para a proporção de 95%.

8. DISCUSSÃO

8.1 Perfil dos pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas candidatos ao uso de agentes imunobiológicos

Em nosso estudo foram avaliados pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas candidatos ao uso de agentes imunobiológicos referenciados ao ambulatório de fisiologia para o rastreamento da tuberculose latente. A maioria era mulheres 54,46%, porém, a percentagem encontrada para sexo masculino de 45,54% teve pouca diferença comparado ao sexo feminino, e a média de idade foi de 49 anos, sendo considerada a faixa etária prevalente de 40 a 59 anos, representando 51,49%. Das doenças inflamatórias crônicas relatadas em nosso estudo, as reumatológicas responderam por mais de 80,0% dos casos, sendo o sexo feminino o mais acometido por artrite reumatoide 61,82%, enquanto no sexo masculino a doença reumatológica mais frequente foi à espondilite anquilosante, com 67,39%. A duração média das doenças inflamatórias crônicas imunomediadas foi de quase 10 anos.

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, inflamatória, sistêmica e crônica, caracterizada por sinovite periférica e por diversas manifestações extra-articulares. No Brasil, um estudo realizado em Montes Claros, Minas Gerais, em 2004 estimou uma prevalência de 0,46%, representando quase um milhão de pessoas com a doença, o que confirma o achado do estudo multicêntrico, realizado em 1993, em cinco cidades: Belém, Curitiba, Campinas, Natal e Brasília, com uma prevalência média estimada de 0,6% em adultos, variando de 0,2%-1%, nas macrorregiões brasileiras, ocorrendo predominantemente em mulheres entre a quarta e sexta décadas de vida, semelhante ao nosso estudo. A etiopatogenia da artrite reumatoide está relacionada ao antígeno leucocitário humano (HLA), considerado o principal fator genético no desenvolvimento da doença. A artrite reumatoide é bastante variável quanto à apresentação clínica, à gravidade e ao prognóstico. Sua forma mais comum é a poliartrite simétrica de pequenas e grandes articulações com caráter crônico e destrutivo, podendo levar a relevante limitação funcional, comprometendo a capacidade laboral e a qualidade de vida (MARQUES-NETO *et al.*, 1993; SENNA *et al.*, 2004; CHERMONT *et al.*, 2008; MOTA *et al.*, 2012).

O tratamento medicamentoso da artrite reumatoide deve ser iniciado o mais breve possível, uma vez que a terapia medicamentosa intensiva instituída precocemente previne danos estruturais (erosões), melhorando a capacidade funcional. O período inicial da doença,

principalmente os doze primeiros meses, configura uma janela de oportunidades terapêuticas, isto é, um momento em que a intervenção farmacológica efetiva pode mudar o curso da doença. O tratamento medicamentoso inclui o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), glicocorticoides, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD), e os agentes imunobiológicos (SCHUR, 2012).

O surgimento das terapias imunobiológicas representa o maior avanço no controle das doenças inflamatórias crônicas imunomediadas na última década, tais como: Artrite Reumatoide, Artrite Psoriática, Espondilite Anquilosante, Psoríase, Colite Ulcerativa e doença de Crohn. Demonstrando poderosos efeitos sobre a resposta clínica, radiológica e também nos parâmetros de qualidade de vida. A artrite reumatoide pode permanecer ativa apesar do tratamento com MMCD sintéticos, como o metotrexato, leflunomida, azatioprina e ciclosporina, pois há evidências radiológicas de perda óssea progressiva e da incapacidade de eliminação da proliferação sinovial nos pacientes tratados com estes medicamentos. Por isto, desde 1997 novas terapias com agentes imunobiológicos (também conhecidos por alguns autores como MMCD biológicos) têm sido empregadas, demonstrando maior eficácia no tratamento da artrite reumatoide. Estes medicamentos apresentam diferentes alvos terapêuticos. Atualmente, quatro medicamentos estão aprovados pelo *Food and Drugs Administration* (FDA) para tratamento da artrite reumatoide, cujo alvo é o fator de necrose tumoral: infliximabe, etanercepte, adalimumabe e golimumabe (STORAGE *et al.*, 2010).

Existem também outros quatro medicamentos biológicos (caracterizando um grupo que pode ser denominado: MMCD biológicos não antagonistas do TNF-alfa) atuando em outros alvos para o tratamento da artrite reumatoide: a regulação da ativação de células T é alcançada pela proteína de fusão humana recombinante CTLA-4-imunoglobulina G (abatacepte), as células B são alvos seletivos do anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20 (rituximabe), o receptor da IL-1 é inibido pelo anakinra (SALLIOT *et al.*, 2009) e a IL-6 é inibida pelo tocilizumabe (STORAGE *et al.*, 2010).

Porém, até o momento existem oito medicamentos biológicos com registro no Brasil para tratamento da artrite reumatoide: abatacepte, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe e tocilizumabe. Destes, três (etanercepte, infliximabe e adalimumabe) são atualmente disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde, de acordo com as recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

A Espondilite Anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crônica classificada no grupo das espondiloartrites que acomete preferencialmente a coluna vertebral, podendo evoluir com rigidez e limitação funcional do esqueleto axial. A EA envolve adultos jovens, com pico de incidência em homens dos 20 aos 30 anos, especialmente em portadores do antígeno HLA-27, o que, no Brasil, representa cerca de 60,0% dos pacientes, semelhante ao nosso estudo, no qual a EA foi mais frequente na população masculina em 67,39% dos pacientes (SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2011). O tratamento medicamentoso inclui o uso de anti-inflamatórios não esferoidais (AINE), medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD): sulfasalazina, metotrexato, também, glicocorticoides e os imunobiológicos: infliximabe, etarnecepte, adalimumabe e golimumabe (YU, 2011).

A psoríase é uma doença sistêmica inflamatória crônica, que afeta a pele, unhas e, ocasionalmente, as articulações. Costuma ter apresentação clínica variável e um curso recidivante. Acomete cerca de 2% da população mundial. No Brasil, os dados disponíveis são do Censo Dermatológico da Sociedade Brasileira de Dermatologia: o diagnóstico de psoríase foi verificado em 1.349 de um total de 54.519 pessoas que consultaram dermatologistas em estabelecimentos públicos e privados, totalizando 2,5% dessa amostra. Em nosso estudo foi observado uma amostra pequena de pacientes diagnosticados com psoríase grave 8,92% (n=9/101), sendo a maioria do sexo feminino 66,66% (n=6/9). A doença pode ser incapacitante tanto pelas lesões cutâneas, quando pela presença da forma articular que configura a artrite psoriática. E, tem sido reportada como doença autoimune, embora sua fisiopatologia não esteja completamente esclarecida, o papel de mecanismos imunes é documentado pela presença de linfócitos T ativados e macrófagos e pela boa resposta as terapias imunossupressoras. A presença de mediadores inflamatórios também é observada: citocinas, fator de necrose tumoral alfa, interferon-gama, endotelina-1 e eicosanoides. Também, há uma série de comorbidades associadas à psoríase, entre elas: alcoolismo, depressão, obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial, colite e artrite reumatoide. Pacientes com psoríase extensa têm mais comorbidades e recebem mais medicamentos do que pacientes internados por outras causas. Dados sugerem que a psoríase não está limitada à pele e que, por ser uma doença crônica imunomediada, o aumento na morbimortalidade associado à psoríase possa ser explicado por um mecanismo inflamatório multissistêmico (SILVA JDT, 2006; NEIMANN *et al.*, 2006; SABAT *et al.*, 2007; GERDES *et al.*, 2008).

O tratamento medicamentoso sistêmico inclui medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD): metotrexato, ciclosporina, glicocorticoides e os agentes

imunobiológicos: Estão aprovados pelo *Food and Drugs Administration*, para uso em pacientes com psoríase, os inibidores de TNF- α (adalimumabe, etanercepte e infliximabe) e os moduladores da ativação de linfócitos T (alefapte e efalizumabe) (LIMA *et al.*, 2010).

Já a doença de Crohn (DC) é uma doença intestinal inflamatória de origem desconhecida, caracterizada pelo acometimento focal, assimétrico e transmural de qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus. Apresenta-se sobre três formas principais: inflamatória, fistulosa e fibroestenose. Os segmentos do tubo digestivo mais acometidos são: íleo, cólon e região perianal. Além das manifestações do sistema digestório, também, pode apresentar manifestações extraintestinais, sendo as mais frequentes as oftalmológicas, dermatológicas e reumatológicas. Uma estimativa da prevalência na cidade de São Paulo encontrou 14,8 casos por 100.000 habitantes. Em nosso estudo foi observado uma amostra pequena de pacientes diagnosticados com DC de apenas 7,92% (n=8/101), não sendo encontrada diferença entre os gêneros. A DC tem início frequentemente na segunda e terceira décadas de vida, mas pode afetar qualquer faixa etária, não é curável clínica ou cirurgicamente, e sua história é marcada por episódios de agudizações e remissões (LICHTENSTEIN *et al.*, 2009; VICTORIA *et al.*, 2009). O tratamento medicamentoso inclui: glicocorticoides, MMCD (sulfassalazina, mesalazina, azatioprina, metotrexato, ciclosporina), e os agentes imunobiológicos: infliximabe e adalimumabe.

Portanto, a melhoria dos resultados terapêuticos e da qualidade de vida dos pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas, bem como, da redução na morbimortalidade desses pacientes, foi expandido com a contribuição das terapias imunobiológicas, apesar de todo esse progresso, seu uso vem sendo limitado pelo risco potencial de reativação da tuberculose e de outras infecções oportunistas, mas que pode ser prevenido com rastreamento da tuberculose latente e com o tratamento profilático efetivo.

8.2 A relevância do rastreio da tuberculose latente em portadores de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas candidatos à terapêutica biológica

A imunossupressão crônica é um reconhecido fator de risco para a tuberculose. A investigação da tuberculose latente é mandatória antes da exposição aos agentes imunobiológicos para todos os pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas que são candidatos a essa terapia. O método atualmente recomendado para o rastreio é o teste cutâneo da tuberculina (TT) e a dosagem de INF- γ , após exclusão da tuberculose ativa. Pacientes com rastreio positivo devem receber tratamento para a tuberculose latente, podendo iniciar a terapêutica imunobiológica após 1 a 2 meses de tratamento profilático, desde que a sua adesão seja rigorosa e apresentem boa tolerância (DUARTE *et al.*, 2012).

Os pacientes que podem se beneficiar com os medicamentos anti-TNF- α , apresentam um risco aumentado de desenvolver TB ao iniciarem este tratamento, que pode se apresentar na forma atípica e com manifestações de difícil diagnóstico. Porém, outros fatores podem afetar a resposta imune contra o *M. tuberculosis*, tais como: as doenças de base (por exemplo, AR) e o uso concomitante de tratamentos imunossupressores (por exemplo, terapia com corticoides) que aumentam o risco de desenvolver TB ativa. A maioria dos casos de TB ativa em pacientes tratados com anti-TNF- α é devido à reativação da tuberculose latente. Portanto, todas as diretrizes recomendam a exclusão de tuberculose ativa no diagnóstico da tuberculose latente, nos quais a terapia imunobiológica é indicada (DUARTE *et al.*, 2012).

Quanto ao diagnóstico da tuberculose latente com teste cutâneo da tuberculina, o mesmo, pode se apresentar falso negativo em situações, como: doenças imunossupressoras: sarcoidose, síndrome da imunodeficiência adquirida, neoplasias e doenças linfoproliferativas, corticoterapia sistêmica ou uso de medicamentos imunossupressores, gravidez, crianças menores de dois anos e idosos com mais de 65 anos de idade. Assim sendo, em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida e nos submetidos a tratamento com medicamentos imunossupressoras (como os anti-TNF), uma endureção de 5 mm ou mais é indicativa de infecção por *M. tuberculosis*. Além disso, os indivíduos imunizados com a BCG há menos de dois anos devem ter seus resultados interpretados com cautela, já que é esperado um valor médio de mensuração de 10 mm ou mais (LIMA *et al.*, 2011).

É provável que a reação anti-*M.tuberculosis* nos indivíduos imunodeprimidos esteja afetada, principalmente, se a área de moradia é endêmica para a infecção por esse bacilo. Diante disso, é possível supor que, nesses pacientes, exista uma incidência maior de

resultados falsos negativos para o TT, quando comparados à população não acometida pela doença (LIMA *et al.*, 2011).

Evidências sugerem que os ensaios baseados na detecção de INF- γ tem um desempenho melhor que o teste cutâneo tuberculínico, já que apresentam maior especificidade, melhor correlação com medidas indiretas de exposição *M. tuberculosis*, menor reação cruzada com a vacina de BCG e com infecção por micobactérias ambientais (LIMA *et al.*, 2011).

Os testes imunológicos baseiam-se no conceito de que células T de indivíduos previamente sensibilizados por antígenos de *M. tuberculosis* (células T de memória) liberam INF- γ quando reestimuladas por antígenos específicos. Este teste, ao contrário do teste cutâneo (TT), é realizado *ex vivo*, ou seja, através da cultura de uma amostra de células do sangue periférico do paciente, por 24 h, em presença de antígenos de *M. tuberculosis*. Consequentemente, as células sensibilizadas e específicas produzem e secretam INF- γ no sobrenadante da cultura, que pode ser posteriormente, detectado por meio de um ensaio imunoenzimático (ELISA). Uma alta produção de INF- γ em resposta a antígenos específicos de *M. tuberculosis* indica sensibilização prévia, mas não necessariamente em doença ativa. Sob este aspecto, a análise de INF- γ derivado de um teste imunológico é similar ao TT, ou seja, não se consegue distinguir facilmente infecção latente de doença ativa (TEIXEIRA *et al.*, 2007).

A dosagem de citocinas, através dos testes de liberação de Interferon-gama (IGRA), é realizada através do Quantiferon-TB-Gold (QFT): um ensaio que, em sangue total, quantifica a presença de INF- γ pelo método de Elisa (*Enzyme-Linked-Immnosorbent Assay*) e do T-Spot.TB (*Oxford Immunotec, Marlborough, EUA*): um ensaio que usa o Elispot (*Enzyme-Linked- Immunospot Assay*) para identificar a presença de células mononucleares periféricas produtoras de INF- γ , em resposta ao estímulo produzido pelo Esat-6 e pela CFP-10, que são regiões genômicas, codificadoras de antígenos específicos *M. tuberculosis*, já aprovado na Europa, e recomendado pelo *National Institute for Health and Clinical Excellence* como teste de triagem ideal para detecção de tuberculose latente na Inglaterra, porém, ainda não validado no Brasil para triagem da tuberculose latente (LIMA *et al.*, 2011).

Quando se analisa qual dos testes seria o mais adequado à detecção de infecção latente, há divergências entre os dados descritos na literatura. Machado Jr. *et al.*, (2009), em estudo realizado no estado da Bahia, sugerem que o Brasil deve continuar utilizando o TT, uma vez que o estudo por eles realizado, sobre uma região com alta prevalência de

tuberculose latente e alvo de vacinação pela BCG, não observou influência da BCG nos resultados, semelhante ao nosso estudo, e Álvarez-Léon *et al.*, 2009, também, concordam que hoje, seria precipitado substituir o TT pelo IGRA, salientando a importância de aprofundar pesquisas acerca da discordância entre os testes. Porém, endossando os referidos achados vários estudos sugerem que a utilização dos IGRA deve considerar, *a priori*, a prevalência de tuberculose na região, a taxa de vacinação, como relatado no estudo de Bartalesi *et al.*, (2009), no qual o IGRA foi efetivo no diagnóstico da tuberculose latente. No entanto, os autores observaram que tanto IGRA como o TT foram igualmente associados a fatores de risco para TB (história de exposição). Além disso, a positividade do IGRA (13,4%) entre pacientes com AR foi comparável à positividade do TT (17,4%), ademais, fatores operacionais e econômicos implicados devem ser considerados (ÁLVAREZ-LÉON *et al.*, 2009; BARTALESI *et al.*, 2009; MACHADO JR. *et al.*, 2009).

É importante mencionar que o diagnóstico rápido e específico da tuberculose é vital para o controle da infecção bacilar, e que os métodos diagnósticos pouco específicos, como o TT, ainda em uso, não alteram o controle da infecção por *M. tuberculosis*. Alguns trabalhos têm sido desenvolvidos para estudar a concordância entre o teste cutâneo TT e os testes de detecção de IFN- γ considerando TT o determinante padrão. A maioria dos estudos demonstra uma concordância que varia de modesta a alta (60 a 80%) entre os dois testes (TEIXEIRA *et al.*, 2007).

Apesar das evidências de baixa especificidade, o teste tuberculínico (TT) continua sendo um teste padrão na maioria dos estudos nacionais e internacionais. No presente estudo, o TT foi o principal exame de rastreio para o diagnóstico da tuberculose latente. O diâmetro da endureção variou de 5 a 40 mm com média de $12 \pm 0,595$. A maioria dos pacientes 61,38% (n=62/101) apresentou forte reação ao TT, com medidas ≥ 10 mm. No entanto (83/101) pacientes com cicatriz vacinal, apresentaram média do TT igual a $16,3 \pm 0,8$ mm, e destes, 44 tinham o TT > 10 mm, sem significância estatística. Nos imunodeprimidos, o TT ≥ 5 mm é considerado positivo, independentemente da faixa etária e do *status* vacinal por BCG. A reatividade ao TT não pode ser atribuída à imunização com BCG, considerando que no Brasil a vacinação é obrigatória logo após o nascimento, sem necessidade de repetição subsequente. Estudos anteriores demonstraram que a frequência de um resultado positivo ao TT é consideravelmente reduzida após 2 anos de vacinação, enquanto nenhuma influência permanece após 10 anos. Em áreas endêmicas, um resultado positivo do TT é mais provável que seja causado pela exposição a TB ativa do que pela vacinação. E, o entendimento de

muitos pesquisadores, é que em países endêmicos, o teste representa uma ferramenta razoável e útil para o rastreamento da tuberculose latente (BONFIGLIOLI *et al.*, 2014).

Contudo, no presente estudo, ainda observou-se uma alta frequência de TT reator fraco, com valores compreendidos entre 5 a 9 mm, o percentual encontrado foi de quase quarenta por cento 38,61% (n=39/101), ou seja, inesperado para uma região com alta prevalência de TB, porém esse achado pode ser atribuído a doenças imunomediadas. Segundo comentários de Lima *et al.*, 2011, pacientes com psoríase severa, quando comparados a indivíduos sadios de uma mesma população, apresentam baixa incidência de positividade ao teste da tuberculina 29%, contra 51% de positividade do grupo-controle. Quando a função de memória das células T foi testada, mediante estudo *in vitro* via mensuração da produção de INF- γ , também se identificou uma depressão dessa resposta, sugerindo uma característica similar à apresentada por pacientes com artrite reumatoide (LIMA *et al.*, 2011).

Mas recentemente, em um estudo observacional prospectivo com banco de dados brasileiro, a positividade do TT, maior do que 5 mm, foi de 10,1% a 16,7%, menor que a da população brasileira (25% a 35%), provavelmente por se tratar de um grupo de pacientes em uso de imunossupressores ou pelas características da artrite reumatoide. Estudos regionais mostram positividade do TT em pacientes com AR antes do início do tratamento com agentes imunobiológicos muito semelhantes, com 14,6% em Pernambuco (Marques *et al.*, 2009), 15,0% no Ceará (Callado *et al.*, 2011), e 21,0% em São Paulo (Bonfiglioli *et al.*, 2014), estas pesquisas confirmam uma menor prevalência de TT positivo no grupo com AR em relação aos controles, reafirmando o papel das doenças imunomediadas na baixa reatividade ao TT (MARQUES *et al.*, 2009; CALLADO *et al.*, 2011; TITTON, 2014; BONFIGLIOLI *et al.*, 2014).

Provavelmente não houve influência dos medicamentos imunossupressores utilizados concomitantemente pelos pacientes na baixa reatividade ao TT, uma vez que não foram observadas diferenças significativas nas medicações usadas em paciente reator fraco e reator forte, semelhante ao estudo prévio de Bonfiglioli *et al.*, (2014). A prednisona em doses maiores ou iguais a 15 mg/dia estava sendo utilizada por uma pequena porcentagem de paciente nesta faixa de TT, e não representaria um fator de interferência na reatividade do teste.

Na abordagem dos resultados, avaliou-se, também, minuciosamente a história de exposição à tuberculose por fornecer um dado presuntivo de tuberculose latente, principalmente, em um País endêmico. A história de contato, isoladamente, representou

38,61% (n=39/101), sendo considerada qualquer exposição a TB na idade adulta, devido à alta prevalência regional de TB e a possibilidade contínua de reexposição. A radiografia de tórax alterada por imagens compatíveis com infecção latente, também, facilitou o diagnóstico da tuberculose latente, contribuindo isoladamente com 35,64% (n=36/101).

8.3 Risco de infecções oportunistas, inclusive a tuberculose no uso de agentes imunobiológicos, corticoides e medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD).

O tratamento das doenças inflamatórias crônicas imunomediadas sofreu uma progressiva melhora ao longo da última metade do século passado, que foi expandida com a contribuição das terapias imunobiológicas. Todo esse processo tem implicado na melhoria dos resultados terapêuticos e na qualidade de vida, bem como, na redução na morbimortalidade dos pacientes. Os anticorpos monoclonais e moléculas recombinantes (ou proteínas de fusão) e as novas possibilidades terapêuticas capazes de interferir na sinalização dos processos celulares e imunológicos surgem em ritmo acelerado. No entanto, como ocorre com qualquer classe de medicamentos, há que se atentar para as possibilidades de efeitos indesejáveis advindos dos medicamentos imunobiológicos; aspecto que ganha dimensão ainda maior, dada a intensa ação dessas moléculas sobre diversos processos imunológicos de importância fundamental. Acrescenta-se a isso, o fato de que vários dos alvos dessas moléculas participam de múltiplos processos fisiológicos, ampliando o leque de possibilidades de efeitos dos respectivos medicamentos inibidores ou antagonistas (MOTA *et al.*, 2015).

Portanto, as questões de segurança são importantes e norteiam o tratamento com os agentes imunobiológicos, a aplicação dessa premissa pode auxiliar na escolha da melhor opção para cada paciente. Com o advento de novas terapias, os principais questionamentos de pacientes e médicos não envolvem somente os benefícios e os custos, mas também a segurança desses medicamentos. Assim, além de considerar o mecanismo de ação e as peculiaridades farmacológicas de cada um dos agentes imunobiológicos, o médico precisa ponderar os principais eventos adversos para cada cenário em particular (MOTA *et al.*, 2015).

Quanto à segurança no uso de agentes imunobiológicos consideram-se, principalmente, o aumento no risco de infecções por patógenos intracelulares, incluindo *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Aspergillus fumigatus*, *Histoplasma capsulatum* e *Pneumocysti jiroveci*. Infecções por *Streptococcus*

pneumoniae também são frequentes, e raramente ocorrem infecções virais: hepatite B ou C, herpes zoster e varicela. Outras condições igualmente comprometem a segurança: reações infusionais, reações hematológicas, neurológicas, gastrointestinais, cardiovasculares, ocorrências de neoplasias (neoplasias sólidas e da linhagem hematológica) e imunogenicidade (KEYSER, 2011; GIASSIA *et al.*, 2014).

Os sítios mais comuns de infecção são o trato respiratório, incluindo pneumonia e tuberculose, a pele e os tecidos moles e o trato urinário. O risco de tuberculose também parece ser maior com inibidores de TNF (em particular, o infliximabe) quando comparado com os MMCD, embora o risco de infecções possa ser reduzido por rastreamento da infecção latente e profilaxia. Inibidores de TNF não parecem aumentar significativamente o risco de reativação de infecções virais crônicas, e as vacinas do tipo influenza e pneumococo, geralmente são eficazes em face ao uso de inibidores de TNF ou abatacepte. E, a ocorrência de casos de tuberculose ativa no uso de agentes imunobiológicos, dependerá de fatores preditores associados ou isoladamente: número de comorbidades que afetam o sistema imunológico, como: diabetes, insuficiência renal/hemodiálise, gastrectomia, bypass jejunoileal, transplantes, neoplasias, lúpus eritematoso sistêmico, HIV, bem como, o uso de medicamentos imunossupressores, a exemplo da prednisona, como já descrito em pesquisas recentes da predisposição à tuberculose no uso de corticoides, uso de medicamentos modificadores do curso da doença (sulfassalazina, metotrexato, leflunomida, mesalazina, azatioprina, ciclosporina, dentre outros) que exercem alguma influência na imunidade associado ao uso de agentes anti-TNF- α , e a própria doença reumática que diminui a imunidade celular (CDC, 2000; FURST, 2010).

Porém, segundo os dados do presente estudo, acredita-se que a ocorrência e o número de comorbidades não afetaram significativamente o sistema imunológico, pois foi encontrado somente um caso de insuficiência renal, oito casos de diabetes, e nenhum pacientes estava no período infectado pelo HIV, e dos seis casos registrados de tuberculose nenhum paciente era portador de comorbidades que comprometesse a imunidade.

Ainda comentando os resultados, as infecções foram os efeitos adversos mais frequentes em pacientes usando agentes imunobiológicos 59,08% (26/44). Os locais mais comuns de infecção foi o trato respiratório (36,37%), a percentagem encontrada para o trato respiratório superior foi de (13,64%), do trato respiratório inferior (9,09%) e para as doenças crônicas de vias respiratórias (13,64%), no qual, registramos 05 casos de TB com uso de agentes imunobiológicos e um caso com uso de MMCD, sendo o RR para desenvolver

tuberculose de 1,39 (IC 95%: 0,17-11,3), comparando com o estudo de Miranda *et al.*, (2014), que durante um seguimento de 1 ano, observou infecções em 25 pacientes (30,1%) no grupo dos agentes imunobiológicos (n=83) e 56 pacientes (18,7%) no grupo dos MMCD (n=300), com RR de 1,73 (IC: 95%, 1,08-2,77; p=0,023). A maioria dos pacientes teve um único episódio de infecção: 15 (60%) no grupo de agentes imunobiológicos, e 40 (70,2%) no grupo de MMCD. Nove pacientes (10,8%) do grupo de agentes imunobiológicos, e 13 (4,3%) do grupo MMCD desenvolveram uma infecção grave, apresentando RR de 2,56 (95% 1,01-6,01; p=0,030).

Segundo o mesmo estudo, a terapia imunobiológica aumenta o risco de infecções graves e moderadas em período de uso prologando de até 12 meses em comparação com os medicamentos modificadores do curso da doença em pacientes portadores de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas, e o risco de infecções graves, também, é aumentado pela presença de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), o que não foi observado em nosso estudo, pois somente 1 (um) paciente era portador de DPOC e não estava entre os pacientes que desenvolveram tuberculose (MIRANDA *et al.*, 2014).

Em um estudo clássico realizado há aproximadamente 15 anos, Keane *et al.*, (2001), já se preocupava com o desfecho do tratamento com agentes imunobiológicos na ocorrência de infecções oportunistas, e analisou casos de tuberculose após o uso de infliximabe. No período houve 70 casos notificados de tuberculose com uso de infliximabe após o tratamento para uma mediana de 12 semanas. Em 48 pacientes, a tuberculose se desenvolveu após pelo menos 3 infusões, e quarenta pacientes tiveram tuberculose extrapulmonar, que pode envolver locais de difícil acesso, dificultando assim, o diagnóstico precoce. A forma extrapulmonar da tuberculose é aquela em que há comprometimento de outros órgãos diferentes do pulmão, sendo o acometimento pleural e ganglionar periférico as formas mais prevalentes entre os casos de tuberculose extrapulmonar, no referido estudo foi observado os seguintes casos de TB extrapulmonar (17 na forma disseminada, 11 com acometimento de linfonodos regionais, 4 peritoneal, 2 pleural, e uma de cada: meníngea, óssea, entérica, paravertebral, genital e bexiga). O diagnóstico foi confirmado por biópsia em 33 pacientes. Dos 70 casos, 64 eram de países com uma baixa incidência de tuberculose (Espanha, Itália, França), portanto com maior possibilidade de manifestações extrapulmonares, devido às formas de reativação endógena que predominam em países com baixa prevalência da doença (KEANE, *et al.*, 2001).

Ainda segundo Keane *et al.*, (2001), a frequência de tuberculose associada com o uso de infliximabe foi muito maior em relação a outras infecções oportunistas. Além disso, a taxa notificada de casos de tuberculose entre os pacientes tratados com infliximabe foi maior do que na população geral. Todavia, nesse período, ainda, não havia recomendações oficiais para prevenção da tuberculose latente no uso de agentes imunobiológicos, e os pesquisadores aconselhavam os médicos a investigar criteriosamente a tuberculose latente, através de achados clínicos, radiológicos e laboratoriais para confirmação de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*, bem como, instituir o tratamento profilático para prevenção efetiva da tuberculose doença. Esses pacientes eram portadores de doença de Crohn, artrite reumatoide e espondilite anquilosante. No período em que foram diagnosticados com TB ativa, os referidos pacientes receberam medicação antituberculose e o tratamento com infliximabe foi interrompido. Neste estudo, doze pacientes morreram, e pelo menos quatro mortes estavam relacionadas diretamente com a tuberculose. Outras infecções oportunistas têm sido relatadas em pacientes tratados com infliximabe, mas a frequência de infecção por tuberculose excede as demais infecções. Neste estudo, doze pacientes tiveram listeriose, nove pneumonia por *Pneumocystis carinii*, sete histoplasmose, seis aspergilose e sete tiveram candida grave. E, nenhuma coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi encontrada na amostra de pacientes (KEANE, *et al.*, 2001).

Confrontando os dados do estudo de Keane *et al.*, (2001), após 10 anos da publicação, com um registro nacional de utilização de agentes imunobiológicos em pacientes com artrite reumatoide desenvolvido no Brasil, um país endêmico para a tuberculose, Titton *et al.*, publicou em 2011 um estudo envolvendo 750 pacientes tratados com agentes imunobiológicos e 287 controles (recebendo MMCD) de 15 centros reumatológicos, e confirmou a importância da vigilância contínua no uso de agentes imunobiológicos na prevenção de infecções oportunistas. E que, o infliximabe, continua sendo o agente anti-TNF mais usado, similar ao nosso estudo e ao estudo de Keane *et al.*, (2001) (KEANE, *et al.*, 2001; TITTON *et al.*, 2011).

Segundo a pesquisa de Titton *et al.*, (2011), a razão mais comum para a descontinuação do tratamento com agentes imunobiológicos foi à ineficiência ou perda de efetividade (50,0%), porém, esse dado em nosso estudo apresentou uma percentagem menor de (22,73%), dos pacientes com artrite reumatoide e espondilite anquilosante que utilizaram infliximabe ou adalimumabe, com média de tempo de uso do anti-TNF, de aproximadamente

2 anos, que é semelhante à taxa de interrupção observada em outros estudos TITTON *et al.*, (2011).

No estudo de Titton *et al.*, (2011), 30,0% dos pacientes interromperam o tratamento com agentes imunobiológicos devido a eventos adversos. Infecções foram observadas em 23,0% dos pacientes do grupo agentes imunobiológicos, sendo o trato respiratório superior o local mais comumente afetado, similar ao nosso estudo. Três casos de tuberculose foram observados no grupo agentes imunobiológicos, em um dos casos, a tuberculose era pulmonar e, em dois, disseminada, representando maior incidência do que aquela da população brasileira geral e nenhuma morte nem malignidade atribuível ao efeito dos medicamentos foi registrada. De acordo com o esse estudo, o tempo médio de exposição a agentes imunobiológicos foi de $1,8 \pm 1,8$ anos, em nosso estudo foi de $3,608 \pm 0,19$ anos. Já foi documentado por diversos autores que o maior risco de infecções com o uso de medicamentos anti-TNF ocorre nos primeiros dois anos de tratamento, os autores Askling *et al.*, (2007) estudaram mais de 4.000 portadores de artrite reumatoide e observaram que o risco relativo para infecções relacionadas à terapia anti-TNF foi de 1,43 [intervalo de confiança (IC) 95% 1,18-1,73] durante o primeiro ano de tratamento. Esse risco caiu para 1,15 (IC 95%: 0,88 - 1,51) durante o segundo ano, e de 0,82 (IC 95% 0,62-1,08) depois de dois anos de tratamento. Embora recente, o registro brasileiro publicado por Titton *et al.*, (2011) foi bem sucedido, e já forneceu importantes dados para incrementar as recomendações de prevenção da tuberculose ativa no uso de medicamentos imunossuppressores, como os anti-TNF (ASKLING *et al.*, 2007; TITTON *et al.*, 2011).

Enfatizando os dados acima, achados de pesquisas em diferentes países (Espanha, EUA, Alemanha, Suécia, Coréia) através de estudos observacionais sobre os registros epidemiológicos de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas no uso de anti-TNF- α constataram que a incidência de TB em doentes tratados com anti-TNF- α na artrite reumatoide foi constantemente, mais elevada, do que a incidência na população geral, isso depende, da área endêmica. Verificou-se o impacto da TB em portadores de artrite reumatoide, antes das recomendações oficiais para o diagnóstico e tratamento da tuberculose latente em candidatos ao uso de agentes anti-TNF- α , no qual, já era conhecido pelo menos, na Espanha e nos EUA, e o risco inerente à terapia anti-TNF- α , que sozinho, poderia ser um fator determinante de casos de TB. A importância do impacto das recomendações foi avaliada em três estudos, sendo a eficácia comprovada, principalmente, em relação ao tratamento profilático, no qual Gomez-Reino *et al.*, (2007) constataram que, antes da implementação das

recomendações da Sociedade Espanhola de Reumatologia quanto à prevenção de TB doença, a razão de taxas de incidência (IRR) foi de 19 (IC 95% 11-32) nos pacientes com AR tratados com anti-TNF. Contudo, com a adesão rigorosa dessas recomendações, a IRR caiu para 1,8 (IC 95% 0,28-7,1) (GOMEZ-REINO *et al.*, 2007; LIÓTE, 2008).

Em relação aos medicamentos imunobiológicos com outros alvos de ação que não são antagonistas do TNF- α , e que foram utilizados em nos pacientes, uma revisão recente realizada por Cantini *et al.*, (2014), avaliou a ocorrência de risco de tuberculose (TB) em pacientes com doenças reumáticas recebendo: anakinra, tocilizumabe, rituximabe, abatacepte, e recentemente os anti-TNF- α aprovados: golimumabe e certolizumabe pegol. Em estudos prévios, há casos de TB ativa registradas em pacientes com artrite reumatoide (AR) e outras doenças reumáticas tratadas com rituximabe e abatacepte, mas nenhum paciente que recebeu anakinra desenvolveu tuberculose ativa. Os dados disponíveis no estudo de Furst, 2010, também, sugerem que o risco de infecções graves com abatacepte e rituximabe pode ser semelhante ao risco com uso de inibidores do TNF- α (FURST, 2010; CANTINI *et al.*, 2014).

Ainda, segundo Cantini *et al.*, (2014), foram registrados oito casos de TB ativa em 21 estudos de pacientes com AR recebendo tocilizumabe. Entre os pacientes tratados com golimumabe e certolizumabe pegol, foram documentados, respectivamente, 8 e 10 casos de TB ativa. Enquanto as evidências do risco de infecções graves associado a estes medicamentos não são extensivamente documentadas, em estudos mais longos, como ensaios clínicos controlados e estudos de farmacovigilância pós-comercialização, são sugeridos os mesmos padrões de triagem na detecção da TBL antes do uso destes medicamentos, pois todos os casos de TB ativa, nesse estudo, ocorreram em países endêmicos para TB como no Brasil, onde a exposição a TB é um fator de risco. Em nosso estudo não foram observado nenhum caso de TB no uso dos medicamentos acima relacionados (CANTINI *et al.*, 2014).

Os corticoides, e alguns Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD), e principalmente, a terapia imunobiológica têm todo um impacto negativo sobre a capacidade de pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas montar uma resposta imunológica adequada e, portanto, sobrepõe um risco adicional para o aumento de infecção nessa população susceptível. Está bem documentada a associação da tuberculose com uso de corticoides em doses imunossupressoras e com a duração do tratamento, enquanto que, com doses baixas de corticoides, a incidência aumentada de infecções estaria mais relacionada quando este se combina com outros medicamentos imunossupressores (metotrexato, agentes imunobiológicos, por exemplo) (KEYSER, 2011).

A partir de diferentes estudos em áreas endêmicas foram apresentados, também, resultados sobre o aumento da incidência da TB em pacientes tratados com corticoides, sendo a incidência de TB sempre maior do que na população em geral, em cada país (Turquia, Espanha, Coréia, Hong-Kong). É ainda, mais elevada do que a incidência quando comparada a população geral, mesmo quando é encontrada uma alta incidência. Para eliminar este fator, basta considerar o risco relativo (RR) que segundo Lioté (2008), o risco de ocorrência de tuberculose em pacientes com doenças imunomediadas sob corticoterapia prolongada, é seis vezes maior em média (intervalo de 4 a 12) do que a população geral. Porém, outras causas estão envolvidas, como: a deficiência do TNF nas doenças imunomediadas (diabetes, LES, AR), isso explicaria a disparidade do RR. No entanto, um fator principal deve ser considerado quando se analisam esses dados, é a dose dos corticoides (LIÓTE, 2008).

Em geral, observa-se que no tratamento das doenças imunomediadas, a dose diária de prednisona, varia de 5 a 40 mg, e a dose acumulativa de 1 a 12 g, bem como, a duração do tratamento (1 mês a 7 anos), mas o risco de desenvolvimento de tuberculose no uso de corticoides está relacionada particularmente, quando o medicamento é utilizado durante um período prolongado (superior a 1 mês) e em doses diárias moderadas de prednisona (ou seu equivalente) ≥ 15 mg ou doses acumuladas superiores a 700 mg (FONT *et al.*, 2003). Em nosso estudo a dose diária de prednisona ≥ 15 mg obteve um percentual de 20,79% (n=21/101), com média de dose diária igual a $12,540 \pm 0,949$ (p=0,071), mas que não teve implicações com o surgimento de infecções graves, quando utilizada isoladamente em doenças inflamatórias crônicas imunomediadas. Ao passo que uma meta-análise documentou que o efeito cumulativo em doses inferiores a 500 mg ou uma média de doses diárias abaixo de 10mg não aumentam o risco de complicações infecciosas, mas a combinação de corticosteroides com MMCD convencionais tem exibido um risco aumentado de desenvolvimento de infecções graves em pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas, porém os MMCD quando não combinado ao uso de corticoides parece não está associado ao aumento do risco de infecção (FONT *et al.*, 2003; KEYSER, 2011).

Embora, alguns MMCD (metotrexato, azatioprina, leflunomida, ciclofosfamida e ciclosporina), tenham algum efeito negativo sobre o sistema imunológico, porém a hidroxiquina e sulfassalazina não têm relatos importante de efeitos imunossupressores significativos (KEYSER, 2011).

Ao passo que as terapias imunobiológicas inibem significativamente moléculas envolvidas na preservação de uma resposta imune consistente com benefícios sobre o controle

da resposta inflamatória e imunológica à custa de um aumento do risco de infecções. A maioria dos estudos envolvendo risco de infecções no uso de agentes imunobiológicos é orientada para uma diminuição do TNF- α com uso dos agentes imunobiológicos reconhecidamente mais antigos (infiximabe, etarnecepte, adalimumabe), E, ainda é limitada as informações sobre os produtos imunobiológicos recentemente lançados e os medicamentos sintéticos modificadores do curso da doença através de estudos mais longos.

Dados brasileiros publicados em tese recente avaliou a incidência de tuberculose em pacientes com AR em banco de registro de dados denominado de BIOBADABRASIL, caracterizado por um estudo observacional prospectivo de duração indeterminada, promovido pela Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), compartilhando dados com países ibero-americanos (BIOBADAMERICA). Participam atualmente deste registro pacientes que iniciaram terapia biológica para doença reumática (uso aprovado ou compassivo), com um grupo controle de pacientes com artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil ou espondilite anquilosante, sem uso de agentes imunobiológicos. Portanto, no período de janeiro de 2009 a maio de 2013, a pesquisa incluiu 1.552 tratamentos, sendo 415 somente com (MMCD), 942 anti-TNF (etanercepte, infiximabe, adalimumabe) e 195 com outros agentes imunobiológicos (abatacepte, rituximabe e tocilizumabe). A incidência de TB encontrada no grupo anti-TNF, foi de 286/100.000 paciente/ano, maior que na população geral (37,2 casos/100.000 indivíduos-ano). Foram registrados 19 casos de tuberculose (TB) com rastreamento positivo, onde 12 apresentavam-se na forma pulmonar, 02 disseminada, 03 ganglionar, e 02 na forma pleural. Mais cinco casos no grupo anti-TNF, e um caso de TB no grupo controle, no qual todos tinham rastreamento para tuberculose latente negativa, não houve ocorrência de casos de TB no grupo de outros medicamentos biológicos; o tempo médio de exposição até a ocorrência de TB foi de 27 ± 11 meses para o grupo anti-TNF (TITTON, 2014)

Neste estudo, a positividade do TT > 5 mm, foi de 10,1% a 16,7%, menor que a da população brasileira (25% a 35%), provavelmente por se tratar de um grupo de pacientes em uso de imunossuppressores ou pelas características da artrite reumatoide. Os autores concluíram que a incidência de tuberculose nos pacientes com AR usuários de inibidores do TNF foi maior e de aparecimento tardio, indicando que a maioria dos pacientes adquiriu a infecção durante o uso e não devido à presença de TB latente não detectada pelo rastreamento (TITTON, 2014).

Fazendo umnexo causal dos seis pacientes que desenvolveram tuberculose em nosso estudo com os fatos acima relacionados, verificou-se que a maioria dos pacientes

utilizou infliximabe (n=4/5), e somente (n=1/5) fez uso de etarnecepte que reconhecidamente induz menos imunossupressão em nível de TNF- α do que o infliximabe, com RR 1,39 (IC 95%= 0,17-11,3) em comparação com os MMCD que apresentaram RR de 0,47 (IC 95%=0,09-2,46). E, somente um paciente desenvolveu TB pulmonar no uso de MMCD, similar ao estudo de Titton, (2014), o tempo médio de exposição até a ocorrência de TB foi de 24 \pm 8 meses para o grupo anti-TNF, mas a taxa de incidência foi de apenas 2 casos por 100.000 pacientes-ano para um período de 4 anos de seguimento.

Pesquisas têm explorado a existência de alguma diferença entre o risco de infecções graves em pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas tratados com diferentes inibidores do TNF, como: adalimumabe, infliximabe e etanercepte. Em uma pesquisa desenvolvida na Holanda por Dartel *et al.*, (2012) através de um estudo de coorte prospectivo durante seguimento de 5 anos com pacientes portadores de artrite reumatoide (AR) em uso de infliximabe, etanercepte e adalimumabe, constatou-se que o risco de infecções graves em pacientes com AR tratados com adalimumabe ou infliximabe foi semelhante, enquanto que o risco de infecções graves em pacientes com AR tratados com etanercepte foi menor do que com ambos: adalimumabe e infliximabe, segundo os dados deste estudo a taxa de incidência não ajustada de uma primeira infecção grave em pacientes com AR por 100 pacientes-ano foi de 2,61 (IC 95% 2,21-3,00) para o adalimumabe, (IC 95% 3,33-4,40), e de 3,86 para o infliximabe, já para o etanercepte a taxa de incidência encontrada foi de 1,66 (IC 95% 1,09 a 2,23). A idade, ano de início da terapia anti-TNF, comorbidades e atividade da doença ao longo do tempo foram incluídos como fatores de confundimento. Não houve diferença no risco de infecções graves entre o adalimumabe e infliximabe através da análise do risco relativo ajustado, sendo que para infliximabe foi encontrado um RR de 2,47 (IC 95% 1,58-3,86), adalimumabe RR 1,59 (1,00-2,52), porém, o risco de infecções graves foi significativamente menor quando comparando o etanercepte a ambos, tanto para infliximabe RR de 0,49 (IC 95% 0,29-0,83), quanto para o adalimumabe RR 0,55 (IC 95%= 0,44-0,67) (DARTEL *et al.*, 2012).

E, para Toh *et al.*, (2012) um risco aumentado de infecções graves associadas com infliximabe em relação ao etanercepte não parece está associado a variáveis como: sexo, raça/etnia, índice de massa corporal, ou ao tabagismo. Sendo o infliximabe um anticorpo (IgG1) monoclonal quimérico anti-fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), enquanto que o etanercepte é uma proteína resultante da fusão entre o receptor de TNF tipo II e a região Fc da IgG1 humana, sendo considerado um bloqueador do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)

que inibe a ligação do TNF aos receptores presentes nas superfícies celulares, reduzindo o processo inflamatório. Há hipótese de que o infliximabe e o etarnecepte podem exercer efeitos diferenciados sobre o granuloma em doenças inflamatórias, especificamente o infliximabe, que parece interromper a formação do granuloma mais efetivamente e aumentar o risco de infecções através da inibição do TNF- α , por meio de bloqueio mais completo da atividade da citocina, também, por uma maior indução da apoptose ou por uma combinação de fatores que diferentemente do etarnecepte parece ter menos efeitos sobre esses fatores relacionados. Essa hipótese é consistente devido a inúmeros estudos observacionais de base populacional que tentam explicar as diferenças para o risco de infecções oportunistas entre os diferentes inibidores do TNF- α (TOH *et al.*, 2012)

Ainda comentando sobre os pacientes que desenvolveram TB ativa em nosso estudo, a média do tempo de uso do anti-TNF, em meses, até aparecer os sintomas da doença de $24 \pm 8,09$ com mínimo de 10 meses e máximo de 48 meses, no uso de infliximabe e etarnecepte, com maior frequência para o infliximabe ($n=4/5$), e prevalência nas doenças reumatológicas ($n=4/5$), semelhante ao estudo brasileiro de Titton *et al.*, (2014). Em um dos casos, a tuberculose foi diagnosticada como extrapulmonar (TB ganglionar cervical) e, nos demais casos, pulmonar. A maior frequência da forma pulmonar, pode ser explicada pelas características clínicas dos casos de tuberculose associados à imunossupressão descritas nos países desenvolvidos (aproximadamente 40% dos casos com a forma extrapulmonar) provavelmente não se aplicam ao Brasil. Como existe alta prevalência de indivíduos bacilíferos, a reinfecção exógena poderá ser um aspecto marcante em nosso meio, enquanto formas de reativação endógena (portanto com maior possibilidade de manifestação extrapulmonar) predominam em países com baixa prevalência da doença (MANGINI *et al.*, 2003).

Dos seis casos de TB ativa, nos quais os pacientes utilizaram agentes imunobiológicos em combinação com MMCD, preferencialmente o MTX, leflunomida, azatioprina, e corticoides, como a prednisona, já foi relatado que o fato dos corticoides aumentarem o risco de infecções graves depende da dose e do tempo de exposição ao tratamento, bem como, da associação com MMCD. Entre os pacientes que apresentaram TB ativa acredita-se que este risco não estava associado, pois somente um paciente dos cinco utilizou prednisona na dose de 20 mg por período maior que 2 meses, os demais utilizaram doses entre 5 e 10 mg/dia, que sabidamente não confere risco de infecções graves, porém 2 pacientes utilizaram metotrexato na dose de 20 mg/semana e leflunomida 20 mg/dia, no qual

o risco relativo dos MMCD foi bem menor, RR foi de 0,47 (IC 95%=0,09-2,46) em comparação com os agentes imunobiológicos RR 1,39 (IC 95%= 0,17-11,3). E, somente um paciente desenvolveu TB pulmonar no uso de MMCD. Mas o fato dos pacientes terem utilizado o tratamento com agentes imunobiológicos em associação com MMCD e prednisona mesmo em doses inferiores a 15 mg/dia, pode ter comprometido a imunidade.

Enfatizando o caso de TB pulmonar no uso de MMCD, a paciente era portadora de artrite reumatoide há 19 anos, manteve contato prévio com indivíduo infectado (tuberculose pulmonar), e usou fosfato de cloroquina 250 mg/dia, durante o período de 1 ano e sulfassalazina 2 g/dia concomitante ao uso de prednisona 5 mg/dia durante dois períodos de 1 e 2 anos. Ao final do segundo período de uso da sulfassalazina, a paciente apresentou alterações pulmonares na Tomografia Computadorizada de Alta Resolução e Radiografia de Tórax em PA e Perfil, sugestivas de tuberculose pulmonar, bem como, duas baciloscopias positivas, e TT forte reator na suspeita com valor de 25 mm. Comentando os dados relatados observa-se que, embora, alguns MMCD (metotrexato, azatioprina, leflunomida, ciclofosfamida e ciclosporina), tenham efeito negativo sobre o sistema imunológico, a hidroxicloroquina e sulfassalazina não têm relato importante de efeitos imunossupressores significativos, segundo Keyser (2011), nesse caso provavelmente, aconteceu uma reinfeção exógena, devido à elevada endemicidade de TB no Brasil, especificamente, em Fortaleza.

Neste contexto, apesar do tratamento com agentes imunobiológicos contribuir significativamente para melhoria na qualidade de vida dos pacientes, antes resistentes ou intolerantes a outros medicamentos modificadoras do curso da doença, há limitações no tratamento, e permanece uma preocupação constante no que diz respeito às infecções oportunistas, principalmente a TB, já que a inibição do TNF- diminui a resistência causada por patógenos intracelulares, o que sugere correlacionar sua real necessidade a resultados seguros e efetivos com tratamento profilático.

8.4 Tratamento profilático com isoniazida: eficácia e segurança

O tratamento da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* reduz significativamente o risco de desenvolvimento de tuberculose ativa e a transmissão da doença na comunidade. Assim, o diagnóstico e tratamento da tuberculose latente fazem parte de uma estratégia de eliminação da tuberculose doença, prevenindo novos casos no futuro. Estudos de longo prazo foram efetuados com a isoniazida, revelando que a sua administração durante 3

meses, 6 meses ou 12 meses, reduzia o risco de evolução para doença em 21%, 65% e 75%, respectivamente. A adesão ao tratamento foi reconhecida como um parâmetro fundamental, sendo a sua eficácia maior quando associada a administração de pelo menos 80% das doses (DUARTE *et al*, 2010).

Quanto à escolha da isoniazida (INH) como medicamento de primeira linha usado em regimes com outros medicamentos antituberculose; o fármaco é considerado a melhor opção para a prevenção da infecção por *M. tuberculosis* impedindo a progressão da infecção latente para TB ativa, muitos estudos demonstram a eficácia da INH na profilaxia em adultos. Porém, existem várias modalidades de esquemas terapêuticos utilizadas no tratamento da tuberculose latente, e a possibilidade de tratamentos mais curtos é desejável e, nesse sentido, além do tratamento preconizado com isoniazida durante 6 ou 9 meses, algumas alternativas foram sugeridas, sendo exemplos os seguintes esquemas: a associação de isoniazida e rifampicina por 3 meses (recomendado mediante problemas de má adesão ao tratamento), rifampicina e pirazinamida por 2 ou 3 meses, sendo contraindicada pelo risco elevado de hepatopatia e óbito. E rifampicina durante 4 meses, este último tem se mostrado eficaz, associado à toxicidade mínima, sendo recomendado devido a toxicidade ou intolerância, e ainda, quando há evidência de resistência a isoniazida (DUARTE *et al.*, 2010; TAVARES *et al.*, 2011; AYIEKO *et al*, 2014).

Existem outros esquemas sendo pesquisados, como no estudo de Sterling *et al.*, (2011) em que foi utilizado um esquema com rifapentina e isoniazida. A rifapentina é um derivado da rifamicina com uma meia-vida longa e maior potência contra *M.tuberculosis* do que a rifampicina, que têm mostrado resultados promissores no tratamento da tuberculose latente. O esquema combinado de rifapentina e isoniazida em doses semanais com duração de 3 meses é eficaz no tratamento da TB em pacientes com baixa carga bacilar, sendo conveniente para melhorar a adesão e a conclusão do tratamento, e observou-se neste estudo que as taxas de conclusão do tratamento foi de 82,10% no grupo que utilizou esquema combinando com rifapentina e isoniazida, em comparação a uma taxa de 69,0% do grupo que utilizou somente isoniazida ($p<0,001$), a taxa de interrupção devido a um evento adverso foi de 4,9% no esquema associado a isoniazida e rifapentina e de 3,7% no grupo que utilizou somente isoniazida ($p=0,009$) e a taxa de hepatotoxicidade relacionada a isoniazida foi de 2,7% .

Conforme Tost *et al.*, (2008), um esquema antituberculose é considerado útil quando mais de 95% dos pacientes são curados e menos de 5% desenvolve intolerância grave.

Alguns estudos relativos à adesão ao tratamento profilático, a taxa de conclusão encontrada foi de aproximadamente 60% das pessoas que recebem o regime de tratamento por 6 meses com INH e de quase oitenta por cento, ou seja, 76% nas pessoas que recebem o tratamento profilático com INH em regime de 9 meses (TOST *et al.*, 2008; HORSBURGH *et al.*, 2010). Já no estudo de Nicolas *et al.*, (2014), os autores mencionam, que o regime preferido para o tratamento de TBL é o de nove meses com doses diárias de INH. E que a eficácia para o tratamento profilático com INH durante seis meses em doses diárias foi de 60,0% com taxa de conclusão de 80,0%, e para o regime de nove meses em doses diárias de INH a eficácia encontrada foi de 90,0% (TOST *et al.*, 2008; HORSBURGH *et al.*, 2010; NICOLAS *et al.* 2014).

Segundo a presente pesquisa, no qual se realizou seguimento de 4 anos com 101 pacientes recebendo o esquema com isoniazida na dose de 300mg/dia. A maioria dos pacientes fez o tratamento profilático por um período de 6 seis meses, 90,09% (91/101) e, 94,50% (86/101) completaram o tratamento profilático, entretanto, em 9,90 % (10/101) o tratamento se estendeu até 9 meses, e destes 100,0% concluiu o tratamento profilático. Os dados revelam uma alta taxa de conclusão ao tratamento profilático de mais de 90,0%, com baixas taxas de abandono e hepatotoxicidade: 0,99% e 2,97%, respectivamente, dados promissores, já que esses pacientes eram portadores de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas e estavam constantemente expostos a inúmeros esquemas de medicamentos modificadores do curso da doença e possuíam comorbidades associadas.

Estudos brasileiros corroboram com os dados acima relacionados, em um ensaio clínico aberto, não randomizado e prospectivo, durante um seguimento de 5 anos, envolvendo um grupo de 138 pacientes coinfetados com HIV, tratados com INH (300 mg/dia) por seis meses, realizado no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), no Rio de Janeiro, considerada uma área endêmica para tuberculose, Souza *et al.*, (2009) relatam uma taxa de adesão ao tratamento profilático de quase noventa por cento, 87,7% (121/138), porém dez (7,3%) pacientes abandonaram definitivamente o tratamento por várias razões. Enquanto, cinquenta e oito (42%) dos 138 pacientes interromperam parcialmente o tratamento profilático, na metade destes (27) a interrupção do tratamento aconteceu, apenas, em um ou dois dias por mês (SOUZA *et al.*, 2009).

Quanto à segurança da isoniazida, os efeitos adversos são pouco frequentes e quando ocorrem não determinam a suspensão do tratamento profilático, porém a hepatotoxicidade é um efeito secundário significativo da administração da isoniazida. No

estudo brasileiro de Souza *et al.*, (2009), sobre a segurança e efetividade do tratamento profilático com isoniazida, os eventos adversos temporários foram observados em, apenas, 17 (12,3%) pacientes, sendo os eventos mais frequentes náuseas, prurido e xerostomia com duração média de 3-5 dias. Sete (5%) desses pacientes necessitaram de suspensão do tratamento profilático definitivamente, o que, para dois dos pacientes, foi devido à intolerância gastrointestinal, e para cinco dos pacientes foi devido à hepatotoxicidade, contudo a média dos níveis das enzimas hepáticas não ultrapassou o limite superior de normalidade ao final do tratamento com INH em 121 dos pacientes que concluíram o tratamento profilático.

Confrontando os dados acima relacionando com os achados da presente pesquisa, os efeitos adversos temporários associados ao tratamento profilático foram observados em 16,83% (17/101), semelhante ao estudo de Souza *et al.*, (2009), sendo os mais frequentemente relatados: náuseas, vômitos, epigastralgias, prurido com *rash* cutâneo e neuropatia periférica, observados em 13,86% (14/101), e destes, dois pacientes não concluíram o tratamento profilático, devido à intolerância gastrointestinal, e apenas 2,97% (3/101) apresentaram hepatotoxicidade, destes últimos, dois não concluíram o tratamento profilático.

Cinco pacientes (4,95%) desenvolveram elevação transitória das enzimas hepáticas, sendo registado hepatotoxicidade moderada e severa em três pacientes, como citado anteriormente. Em dois pacientes, os níveis das enzimas hepáticas aumentaram 3 vezes acima do limite superior de normalidade (LSN), com retorno aos níveis normais após suspensão da INH, somente em um dos casos, no outro a suspensão foi definitiva, pois persistiu a elevação das enzimas hepáticas e dos sintomas. Apenas em um (1,5%) paciente, os níveis das enzimas hepáticas aumentou 5 vezes LSN, com suspensão do tratamento profilático definitivamente, e nos outros dois pacientes a elevação de 1,5 vezes (LSN) foi estável, e não necessitou de interrupção do tratamento profilático não sendo considerado caso de hepatotoxicidade. Vale ressaltar que semelhante ao estudo de Bonfiglioli *et al.*, (2014), um dos pacientes com elevação de 1,5 vezes (LSN) estava relacionada ao período de indução do infliximabe.

Relacionando os dados do presente estudo com outros estudos brasileiros, tem-se que, em um estudo brasileiro recente, de Bonfiglioli *et al.*, (2014), com 202 pacientes portadores de artrite reumatoide candidatos ao uso de anti-TNF, realizado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no qual os autores relataram que vinte e quatro pacientes (36,9%) apresentaram elevação dos níveis das enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase), mas apenas 10 (15,4%) tiveram elevação 1,5

vezes acima do limite superior de normalidade (LSN), sendo as elevações persistentes, mas estáveis, em oito (12,3%) casos. Em três (4,6%) pacientes, os níveis das enzimas hepáticas aumentaram 3 X LSN, com retorno aos níveis normais após suspensão da INH, em dois casos. Apenas um (1,5%) caso os níveis das enzimas hepáticas aumentou 5 X LSN, embora a toxicidade hepática tenha sido atribuída ao infliximabe, ao invés da INH. Neste caso, a elevação da aminotransferase estava presente quase 6 meses depois de receber a INH durante o período de indução do infliximabe (aproximadamente 14 semanas após o início do tratamento anti-TNF). Apenas 1 (1,5%) paciente apresentou sintomas gastrointestinais leves e autolimitado atribuído a INH. Todos os pacientes completaram seis meses de tratamento sob monitorização (BONFIGLIOLI *et al.*, 2014).

Na pesquisa de Machado *et al.*, (2009), realizada no estado da Bahia através do acompanhamento de contatos de pacientes bacilíferos que fizeram tratamento profilático com isoniazida durante seis meses. Nove (13,0%) de 72 pacientes relataram efeitos adversos; três (4,0%) relataram sintomas gastrointestinais. O restante, seis (8,0%) relatou perda de apetite e erupção cutânea. Estes efeitos desapareceram no decorrer do tratamento profilático. Neste estudo não houve casos de neuropatia periférica, nem de hepatotoxicidade, reforçando os achados da nossa pesquisa, no tocante a baixa frequência de eventos adversos (MACHADO *et al.*, 2009).

Um estudo recente realizado na Espanha, Moya, (2014), investigou a eficácia e segurança da INH em pacientes com psoríase moderada e grave recebendo terapia com anti-TNF-alfa. No estudo, um grupo de 50 pacientes foi tratado com INH 300mg/dia e piridoxina 10 mg/dia durante um período de 9 meses. Dos 169 pacientes, 22 (13%) apresentaram aumento dos níveis das transaminases hepáticas, similar ao estudo brasileiro de Bonfiglioli *et al.*, (2014), a frequência de anormalidade de ALT ou AST foi significativamente maior no grupo que recebeu INH (14 de 50, 28,0%), e entre os pacientes que receberam, exclusivamente, agentes imunobiológicos foi encontrado aumento em (8 de 119, 6,7%), ($p < 0,001$) (MOYA, 2014). A hepatotoxicidade foi observada em dois dos 14 pacientes (14,3%) com elevação de AST e ALT que receberam INH. No grupo sem quimioprofilaxia, o que não era esperado, foi observada lesão hepática grave com aumento de 5 vezes os níveis de AST e ALT em dois pacientes jovens saudáveis tratados com etanercepte. A normalização das enzimas hepáticas ocorreu em todos os casos após a descontinuação do tratamento (MOYA, 2014).

Neste mesmo estudo, a elevação dos níveis de transaminases AST e ALT $< 3 \times$ o LSN foi encontrado na maioria dos pacientes com anormalidade ($n=12/24\%$), a hepatotoxicidade moderada com elevação de $3-5 \times$ LSN foi observada em somente 1 (2%) paciente, bem como, hepatotoxicidade severa 1(2%), e somente 2 (4%) descontinuaram o tratamento com INH devido hepatotoxicidade moderada e severa, mas no geral a INH foi bem tolerada, e não houve outros eventos adversos significativos no *follow-up* de 2 anos (MOYA, 2014). Equivalentes aos dados observados em nosso estudo e no estudo de Bonfiglioli *et al.*, (2014).

Em relação à doença hepática prévia, cuja definição nem sempre é possível, no presente estudo, a variável foi detectada na história clínica detalhada e através de exames laboratoriais e de imagens anexados aos prontuários clínicos. Observou-se a ocorrência de somente cinco 4,95% ($n=5/101$) casos de doença hepática prévia nos pacientes tratados com isoniazida, sendo caracterizadas, como: hepatomegalia com infiltração gordurosa, alcoolismo crônico com esteatose, nódulo pancreático associado à ascite. Dos pacientes com alterações hepáticas prévias, quatro concluíram o tratamento profilático, e somente 1 ($n=1/5$) com diagnóstico de doença hepática prévia (esteatose hepática não alcoólica grau I), não concluiu o tratamento profilático, devido a hepatotoxicidade sintomática com aumento de 5 vezes LSN. Comparando com o estudo Moya, 2014, no qual 25 dos 169 pacientes (14,8%) tinham doença hepática prévia, como: hepatite crônica, alcoolismo, esteatose hepática, e tiveram anormalidades nos níveis das transaminases hepáticas, porém somente dois destes, eram do grupo da INH e descontinuaram o tratamento profilático devido hepatotoxicidade moderada e severa. Portanto, o fato dos pacientes serem acometidos por doenças hepáticas prévias não representa um fator limitante do tratamento profilático com INH.

Quanto ao surgimento de casos de tuberculose, dos seis pacientes que desenvolveram tuberculose ativa durante um seguimento de 4 anos, cinco foi devido ao uso de anti-TNF, e um caso no uso de MMCD, após um período ≥ 12 meses de utilização dos referidos medicamentos, em cinco casos a tuberculose se desenvolveu na forma pulmonar, e em somente um caso, observou-se a forma extrapulmonar da doença, associada a TB ganglionar. Correlacionando com estudos brasileiros, em áreas endêmicas para o desenvolvimento de tuberculose. O estudo de Souza *et al.*, (2009), com seguimento de 5 anos envolvendo pacientes coinfectados com HIV, nenhum paciente apresentou TB durante os primeiros 30 dias de tratamento com INH. Apenas um paciente teve TB após o final da quimioprofilaxia, com regime de 6 meses, correspondendo a 0,3 casos por 100 pessoas por

ano. Este paciente desenvolveu TB disseminada nove meses após o final da quimioprofilaxia, que foi associado com tuberculose ganglionar. O paciente era um homem de 23 anos de idade, que tinha utilizado regularmente INH 300mg/dia por 6 meses, com boa aderência e nenhum efeito adverso, o paciente era portador de HIV há quatro anos, e não usou a terapia antirretroviral efetivamente (SOUZA *et al.*, 2009).

Já no estudo de Bonfiglioli *et al.*, (2014), os autores, também, não encontraram casos de TB ativa durante um seguimento de 4 anos, após rastreamento positivo com TT para 66 pacientes diagnosticados com AR que receberam tratamento profilático para tuberculose latente com INH por 6 meses, devido a indicação de uso de anti-TNF, mas no grupo de 136 pacientes com rastreamento negativo, 51 pacientes repetiram o TT, devido ao uso, suspensões e reintroduções prolongadas de anti-TNF por período maior que 12 meses, em 38 o resultado do TT foi negativo e não foram registrados nenhum caso de TB, em 3 houve conversão do TT e os pacientes receberam tratamento profilático por 6 meses com INH, sem histórico de TB, mas em 10 pacientes que estavam com suspeita clínica de TB, e anteriormente, tinham rastreamento negativo, houve a repetição do TT devido a suspeita clínica de TB, 8 pacientes apresentaram TT negativo e não desenvolveram TB ativa, contudo 2 pacientes tiveram conversão do TT e apresentaram tuberculose ativa, um paciente com 14 meses de uso do anti-TNF, teve tuberculose extrapulmonar e o outro com 36 meses de uso do anti-TNF, teve tuberculose pulmonar. Vale ressaltar, que estes dois últimos não realizaram tratamento profilático com isoniazida (BONFIGLIOLI *et al.*, 2014).

Por fim, ao contrário dos resultados observados em outros estudos, na pesquisa realizada por Tavares *et al.*, (2011), em Portugal, não foram encontrados casos de TB ativa durante um seguimento de 4 anos, após rastreamento positivo com TT para 45 pacientes com psoríase que receberam anti-TNF, após tratamento profilático com INH em regime de 9 meses, bem como, no estudo Espanhol, desenvolvido por Moya, (2014), durante um seguimento de 2 anos, também, não foram observados casos de tuberculose ativa no grupo de pacientes que receberam a profilaxia com isoniazida por 9 meses (TAVARES *et al.*, 2011; MOYA, 2014).

Ainda, em relação ao surgimento de casos de tuberculose, os pesquisadores Lobue e Menzies, (2010), comentam um estudo clássico desenvolvido pela União Internacional Contra a Tuberculose (IUAT) através de um ensaio clínico controlado na Europa Oriental com múltiplos períodos de tratamento com INH em pacientes com tuberculose latente e sem histórico de tratamento prévio para tuberculose. Cerca de 28.000 pacientes foram rastreados

através de radiografia de tórax com lesões fibróticas, randomizados para receber placebo ou INH nas semanas 12, 24 ou 52, durante um seguimento de 5 anos, a partir da entrada no estudo e do desfecho primário de interesse através de cultura positiva para TB e da taxa de incidência de TB por 1000 pessoas/ano, com risco de reativação de TB ativa, comparado com o placebo, a redução das taxas de tuberculose foi de 21% no grupo da INH durante 12 semanas, 65% para 24 semanas e 75% para 52 semanas (LOBUE, MENZIES, 2010).

Portanto, pesquisas sobre o uso profilático da INH em pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas, considerando vários diagnósticos simultaneamente: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, psoríase e doença de Crohn, com indicação do uso de agentes imunobiológicos, como explorado nessa pesquisa, são limitadas. No entanto, pesquisas que investigaram a segurança e eficácia da isoniazida, principalmente, em pacientes coinfectados com HIV, pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas considerando um único diagnóstico, e outras indicações para o tratamento profilático com INH, tem descrito taxas semelhantes de hepatotoxicidade, em torno de 5,0%, similar aos resultados encontrados no presente estudo, mas que não interferem na segurança do tratamento profilático. Alguns estudos clínicos verificaram uma ligeira elevação das aminotransferases no início do tratamento profilático em torno de 10% a 20% que pode evoluir para hepatotoxicidade quando associada a alguns fatores: sexo feminino, idade \geq 35anos, aumento da aspartato aminotransferase (AST) concomitante ao uso de álcool. Estudos clínicos identificaram uma incidência de hepatotoxicidade com uso da INH que variou entre 0,1% e 4%, NOLAN *et al.*, (1999); MCNEILL *et al.*, (2003). Outro estudo encontrou uma taxa de 5,63 casos de hepatotoxicidade por 1.000 pacientes, com maior taxa associada a pacientes com idade superior a 50 anos (FOUNTAIN *et al.*, 2005).

Em conclusão, a terapia com INH parece ser segura e eficaz, com exceção de uma ligeira e reversível elevação das transaminases hepáticas no início do tratamento profilático. Segundo comentários de Moya, (2014), a prática clínica de atrasar o início do tratamento com agentes imunobiológicos durante quatro semanas representa uma abordagem segura e pode ser útil para garantir a adequada tolerância da INH, bem como, descartar a possível hepatotoxicidade aguda causada pela indução do tratamento com agentes imunobiológicos.

Uma estimativa mais precisa da proporção de pacientes que não aderem ao tratamento profilático e a identificação de preditores destes desfechos também, facilitaríamos o desenvolvimento de intervenções para melhorar a adesão e conclusão do tratamento profilático. Embora, haja relatos de que a maioria das pessoas aceita o tratamento

regularmente, como foi constatado em nosso estudo, todavia a escolha do esquema terapêutico, no caso do regime de nove meses poderia ser considerada como uma estratégia de prevenção mais eficaz da tuberculose ativa, bem como, a vigilância rigorosa dos casos suspeitos.

9. CONCLUSÃO

Este estudo ressalta a importância do tratamento profilático com isoniazida em pacientes portadores de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas diagnosticados com TBL, que necessitam submeter-se à terapia com agentes imunobiológicos. O uso da isoniazida por um período de 6 meses, mostrou-se seguro e efetivo.

Nos pacientes estudados, a adesão ao tratamento foi considerada muito boa, 95,05% dos pacientes concluíram o tratamento profilático, apenas 4 descontinuaram o tratamento. Em relação à tolerância do fármaco, observou-se que 13,86% (n=14/101) dos pacientes apresentaram efeitos considerados menores: náuseas, vômitos, epigastralgias, prurido com rash cutâneo e neuropatia periférica, com duração média de até 30 dias. Importante ressaltar que no grupo de paciente estudados (n=51/101) apresentaram comorbidades, mas a frequência destas somaram 87 casos, pois 30 pacientes tinham de 2 a 5 comorbidades e 21 pacientes tinham apenas 1 comorbidade, o que implica em uso concomitante de outras medicações e aumento do risco de aparecimento de efeitos adversos. Das comorbidades prevalentes a hipertensão arterial apresentou o maior percentual com 34,48% (n=30/87), seguido da osteoporose 18,39% (n=16/87), dislipidemia 13,79% (n=12/87) e diabetes 9,20% (n=8/87).

Efeitos adversos maiores, surgiram em apenas 2,97% (n=3/101) dos pacientes, sendo que dois 1,98% (n=2/101) não concluíram o tratamento profilático por hepatotoxicidade.

O grupo de pacientes deste estudo, teve um seguimento de 4 anos. E, setenta e nove deles (n=79/101) fez uso de agentes imunobiológicos no decorrer do seguimento.

As infecções foram os eventos adversos mais frequentes em pacientes usando agentes imunobiológicos, em 59,08% (n=26/44). O local mais comum de infecção foi o trato respiratório, com 15 pacientes.

Entre as infecções, cinco casos de tuberculose foram detectados (04 TB pulmonar e 01 TB ganglionar cervical) durante o seguimento longitudinal, todos utilizavam agentes imunobiológicos, destes, quatro eram portadores de doenças reumatológicas: dois com artrite reumatoide e dois com espondilite anquilosante, a outra paciente tinha doença de Crohn, a maioria era do sexo feminino (n=4/5). Todos os casos haviam se submetido ao tratamento profilático com INH por 6 meses e após o tratamento específico da TB, tiveram alta por cura.

Dos que desenvolveram TB ativa em nosso estudo, a média do tempo de uso do anti-TNF, em meses, até aparecer os sintomas da doença de $24 \pm 8,09$ (variação de 10 meses a 48 meses). O infliximabe foi o agente imunobiológico mais utilizado ($n=4/5$).

Como conclusão deste estudo, registra-se que apesar do perfil de segurança apresentado pela INH quanto à tolerância e a possibilidade de redução do risco de adoecimento da Tuberculose, na ordem de 60% a 90% em usuários de agentes imunobiológicos, o tratamento profilático com o fármaco em candidatos ao uso de agentes imunobiológicos, exige vigilância rigorosa e contínua sobre sinais que indiquem o surgimento de processos infecciosos, especificamente, casos suspeitos de TB. Além disso, o tempo de seguimento ainda está indefinido, o que sinaliza a necessidade de mais estudos nessa área.

10. REFERÊNCIAS

ABASOLO, L.; LEON, L.; RODRIGUEZ, L.; TOBIAS, A.; ROSALES, Z.; *et al.* Safety of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents for rheumatoid arthritis patients in real-life conditions. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 44, n. 5, p. 506-513, 2015.

ABULAFIA, L.A.; FELIX, P.A.O. Consenso Brasileiro de Psoríase. Sociedade Brasileira de Dermatologia. **Imunobiológicos na psoríase**, 2009. Capítulo 11, páginas 85-95.

AHMAD, S. Pathogenesis, Immunology, and Diagnosis of Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. **Clinical and Developmental Immunology**, Volume 2011 (2011), Article ID 814943, 17 pages.

ÁLVAREZ-LEON, E.E. ESPINOSA-VEJA, E.; SANTANA-RODRÍGUEZ, MOLINA-CABRILLANA, J.M.; PÉREZ-ARELLANO JL.; CAMINERO J.A, *et al.* Screening for tuberculosis infection in Spanish healthcare workers: comparison of the QuantiFERON-TB Gold in-tube test with the tuberculin skin test. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, v. 30, n. 9, p. 876-83, 2009.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. **American Journal of Respiratory and Critical care Medicine**, v. 161, p. 222-247, 2000.

ASKLING, J.; FORED, C. M.; BRANDT, L.; BAECKLUND, E.; BERTILSSON, L.; *et al.* Time-dependent increase in risk of hospitalization with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 66, p. 1339-1344, 2007.

AYIEKO, J.; ABUOGI, L.; SIMCHOWITZ, B.; BUKUSI, E, A.; SMITH, H.A.; REINGOLD, A. Efficacy of isoniazid prophylactic therapy in prevention of tuberculosis in children: a meta-analysis. **BMC Infectious Diseases**, v.14, n. 91, p.1-10, 2014.

BARTALES, F.; VICIDOMINI, S.; GOLETTI, D.; FIORELLI, C.; FIORI, G.; MELCHIORRE, D.; *et al.* QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. **Eur. Respir. J.**, v. 33, n. 3, p. 586-593, 2009.

BONFIGLIOLI, K.R.; RIBEIRO, C.M.; MORAES, J.C.B.; SAAD, C.G.S.; SOUZA, F.H.C.; CALICH, A.L.; BONFA, I.M.; LAURINDO, M.M. LTBI screening in rheumatoid arthritis patients prior to anti-TNF treatment in an endemic area. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 18, n. 8, p. 905-911, 2014.

BOLETIM BRASILEIRO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (BRATS). Medicamentos Biológicos para o Tratamento da Artrite Reumatoide. Ano VI, nº 19, Setembro, 2012.

BONFIGLIOLI, K.R. Imunobiológicos e Tuberculose. Seguimento de pacientes em uso de anti- TNF. **Revista paulista de Reumatologia**, v. 13, n. 4, p. 33-38, 2014.

BOZZANO F.; MARRAS, F.; DE MARIA, A. Immunology of Tuberculosis. **Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.**, v. 6, n. 1, p.1-11, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde (FUNASA). **Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica**. Brasília, DF, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Manual Técnico para Controle da Tuberculose**. Brasília, DF, 2002. (Série A, Normas e Manuais Técnicos, n. 148).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Política da Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. Brasília, DF, 2011. (Série A, Normas e Manuais Técnicos, 284 páginas).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Vigilância Sanitária. **Tuberculose: informe eletrônico. Boletim Epidemiológico**. v. 44, n. 2, p. 1-13, 2014. Disponível em: <<http://www.portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim-tb-2014.pdf>>. Acesso em: 22 de abril de 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Panorama da Tuberculose no Brasil: Indicadores epidemiológicos e operacionais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 1ª edição 94 p. Versão eletrônica. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/svs>>. Acesso em: 30 de abril de 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Tuberculose - Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação-Sinan** net 2013. Disponível: <<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinannet/tuberculose/bases/tubercbrnet.def>>. Acesso em: 25 de abril de 2015.

BRASSARD, P.; LOWE, A.M.; BERNATSKY, S.; KEZOUH, A.; SUISSA, S. Rheumatoid Arthritis, Its Treatments, and the Risk of Tuberculosis in Quebec, Canada. **Arthritis & Rheumatism**, v. 61, n. 3, p. 300-304, 2009.

BRITISH THORACIC SOCIETY. Recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF- α treatment. **Thorax**, v. 60, p. 800-805, 2005.

CALLADO, M.R.M.; LIMA, J.R.C.; NOBRE, C.A.; VIEIRA, W.P. Baixa prevalência de PPD reativo prévia ao uso de infliximabe: estudo comparativo em população amostral do Hospital Geral de Fortaleza. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 51, n.1, p.40-52, 2011.

CALIARI, J. S.; MORALEZ, F. R. Perfil de pacientes com tuberculose internada em hospital especializado no Brasil. **Revista Pan-americana de Infectologia**, v. 9, n. 4, p. 30-35, 2007.

CAMPOS, R.; PIANTA, C. Tuberculose: histórico, epidemiologia e imunologia, de 1990 a 1999, e co-infecção TB/HIV, de 1998 a 1999, Rio Grande do Sul–Brasil. **Boletim de Saúde**, v.15, n.1, p. 61-71, 2001.

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.**, v. 91, p. 56-64, 2014.

CAPONE, D.; JANSEN J. M.; LOPES A. J.; SANT'ANNA, C. C.; SOARES, M. O.; PINTO, R. S.; SIQUEIRA, H. R.; MARCHIORI, E.; CAPONE, R. B. Diagnóstico por imagem da tuberculose pulmonar. **Revista Pulmão**, Rio de Janeiro, v.15, n. 4, p.166-174, 2006.

CARMONA, L.; HERNANDEZ-GARCIA, C.; VADILLO, C.; PATO, E.; Balsa, A.; GONZALEZ-ALVARO, I.; BELMONTE, M.A.; *et al*, and the EMECAR Study Group. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, v. 30, n.7, p.1436-1439, 2003.

CASTRO, A.T.; MENDES, M.; FREITAS, S.; ROXO, P.C. Incidence and risk factors of major toxicity associated to first-line antituberculosis drugs for latent and active tuberculosis during a period of 10 years. **Rev. Port. Pneumol.**, v. 21, n. 3, p.144-150, 2015.

CEARÁ. Secretária da Saúde do Estado do Ceará. Tuberculose. Informe Epidemiológico. **Tuberculose**. Setembro de 2014. Disponível em: <<http://www.saude.ce.gov.br>>. Acesso em: 17 de abril de 2014.

CHERMONT, G.C.; KOWALSKI, S.S.; CICONELLI, R.M.; FERRAZ, M.B. Resource utilization and the cost of rheumatoid arthritis in Brazil. **Clin. Exp. Rheumatol.**, v. 26. n. 1, p. 24-31, 2008.

CONDE, M. B.; MUZY DE SOUZA, G. R.; MELLO, F. C. Q. Tuberculose. In: CONDE, M. B.; MUZY DE SOUZA, G. R. **Pneumologia e fisiologia: uma abordagem prática**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2009.

DARTEL, S.A.A.A.; JAAP, F.; KIEVIT, W.; FLENDRIE, BROEDER, A.A.; *et al*. Difference in the risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, infliximab and etanercept: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 72, n. 6, p.895-900, 2013.

DIXON, W.G.; HYRICH, K.L.; WATSON, K.D.; LUNT, M.; GALLOWAY, J.; USTIANOWSKI, A.; *et al*. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). **Ann. Rheum. Dis.**, v. 69, n. 3, p. 522-528, 2010.

DESSUNTI, M.E.; MEIER, D.A.P., DONATH, B.C.; COSTA, A.A.N.F.; GUARIENTE, M.H.A.M. Infecção latente de tuberculose: adesão ao tratamento e evolução dos casos. **Rev. Enferm.**, UERJ, Rio de Janeiro. v. 21, n. 2, p.711-117, 2013.

DORAN, M.F.; CROWSON, C.S.; POND, G.R.; O'FALLON, W.M.; GABRIEL, S.E. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. **Arthritis Rheum.**, v. 46, n. 9, p. 2294-2300, 2002.

DUCATI, R.G.; RUFFINO-NETO, A.; BASSO, L.A.; SANTOS, D.S. The resumption of consumption: a review on tuberculosis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.101 suppl. 7, p. 697-714, 2006.

DUARTE, R.; VILLAR, M.; AMADO, J. Tratamento da tuberculose de infecção latente. As recomendações atuais. **Rev. Port. Pneumol.** v. 16, n. 5, p.809- 814, set/out. 2010.

DUARTE, R.; CAMPAINHA, S.; COTTER, J.; ROSA, B.; VARELA, P.; *et al.* Position paper on tuberculosis screening in patients with immune mediated inflammatory diseases who are candidates for biological therapy. **J. Port. Gastreenterol.**, v. 19, n. 6, p. 290-299, 2012.

FONSECA, J. E.; LUCAS, H.; CANHÃO, H.; DUARTE, R.; SANTOS, M. J.; VILLAR, M.; FAUSTINO, A.; RAYMUNDO, E. Recomendações para diagnóstico e tratamento da tuberculose latente e ativa nas doenças inflamatórias articulares candidatas a terapêutica com fármacos inibidores do fator de necrose tumoral alfa. Revisão de Março de 2008. **Rev. Port. de Pneumol.**, v. 14, n. 2, p. 271-283, 2008.

FONT, C.V.; GARCÍA, C.H.; PATO, E.; MORADO, I.C.; SALIDO, M.; JÚDEZ, E. *et al.* Incidencia y características de la tuberculosis en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes. **Revista Clínica Española**, v. 203, n. 4, p.178-82, 2003.

FURST, D.E. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. **Semin. Arthritis Rheum.**, v.39, n. 5, p. 327-346, 2010.

FOUNTAIN, F.F.; TOLLEY, E.; CHRISMAN, C.R.; SELF, TH. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. **Chest**, v. 128, n.1, p.116-23, 2005.

GERDES, S.; ZAHL, V.A.; KNOFF, H.; WEICHENTHAL, M, MROWIETZ, U. Comedication related to comorbidities: a study in 1203 hospitalized patients with severe psoriasis. **Br. J Dermatol.**, v. 159, n. 5, p. 1116-1123, 2008.

GIASSIA, K.S.; JUNIOR, V.F.; FIALHO, S.; RIBEIRO, G.G.; PEREIRA, I.A. Pneumonia por *Legionella* após uso de Infliximabe em paciente com Artrite Reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 54, n.5, p.397-399, 2014.

GOH, L.; JEWELL, T.; LAVERSUCH, C.; ASH, S. Análise sistemática da influência do anti-fator de necrose tumoral [anti-TNF] sobre as taxas de infecção em pacientes com artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, n.6, p.501-5015, 2013.

GÓMEZ-REINO, J. J.; CARMONA, L.; DESCALZO, M. A. Risk of Tuberculosis in Patients Treated With Tumor Necrosis Factor Antagonists Due to Incomplete Prevention of Reactivation of Latent Infection. **Arthritis Rheum.**, v. 57, n. 5, p. 756-761, June 2007.

GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. TUBERCULOSE. Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 30, suppl.1, junho, 2004.

HAMILTON, C. D. Tuberculosis in the cytokine era: what rheumatologists need to know. **Arthritis Rheum.**, v. 48, n .8, p. 2085-91, 2003.

HIJJAR, M. A.; GERHARDT, G.; TEIXEIRA, G. M.; PROCÓPIO, M. J. Retrospecto do controle da tuberculose no Brasil. **Revista de Saúde Pública**. v. 41, Supl.1, p.50-58, 2007.

HURWITZ, A. E.; SCHLOZMAN, D. L. Effects of antacids on gastrointestinal absorption of isoniazid in rats and man. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 109, n. 1, p. 41-47, 1974.

HORSBURGH, C.R.; GOLDBERG, S.; BETHEL, J.; CHEN, S.; COLSON, P.W.; HIRSCH-MOVERMAN. Latent TB infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada. **Chest**. v. 137, n. 2, p. 401-109, 2010.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDEO. **Histórico de Fundação da Instituição**. Disponível em: <<http://www.huwc.ufc.br/instituição/histórico>>. Acesso em: 12 dez. 2014.

IANNONE, F.; CANTINI, F.; LAPADULA, G. Patients Receiving Biologic Therapy: International Recommendations Diagnosis of Latent Tuberculosis and Prevention of Reactivation in Rheumatic. **J Rheumatol**. v. 91, p.41-46, 2014.

JICK, S.S.; LIEBERMAN, E.S.; RAHMAN, M.U.; CHOI HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. **Arthritis Rheum.**, v.55, n.19, p.19-26, 2006.

KEANE, J.; GERSHON, S.; WISE, R. P.; MIRABILE-LEVENS, E.; KASZNICA, J.; SCHWIETERMAN, W. D.; SIEGEL, J. N.; BRAUN, M. M. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α - neutralizing agent. **N. Engl. J. Med.**, v. 345, n.15, p. 1098-1103, 2001.

KEYSER, de F. Choice of Biologic Therapy for Patients with Rheumatoid Arthritis: The Infection Perspective. **Current Rheumatology Reviews**, v.7, n. 1, p. 77-87, 2011.

KOURBETI, I. S.; BOUMPAS, D. T. Biological Therapies of Autoimmune Diseases. **Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy**, v. 4, n. 1, p. 41-46, 2005.

LACAILLE, D.; GUH, D.P.; ABRAHAMOWICZ, M.; ANIS, A.H.; ESDAILE, J.M. Use of nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of infections in patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 59, n.8, p.1074-81, 2008.

LIMA, E.V.A.; LIMA, M.A.; DUARTE, A.; MARQUES, C.; BERNARD, G.; LORENA, V. Investigação de infecção tuberculosa latente em pacientes com psoríase candidatos ao uso de drogas imunobiológicas. **An. Bras. Dermatol.**, v. 86, n.4, p.716-724, 2011.

LIHTENSTEIN, G.R.; HANAUER, S.B.; SANDBORN, W.J. Practice Parameters Committee of College of Gastroenterology. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 104, n. 2, p. 465-483, 2009.

LIOTÉ, H. Tuberculose, agents anti-TNF et autres immunosuppresseurs: évolution des stratégies de prévention. **Rev. Mal. Respir.**, v. 25, p. 1237-1249, 2008.

LOBUE, P.; MENZIES, D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. **Respirology**, v. 15, n. 4, p. 603-622, 2010.

MARQUES NETO J.F.; GONÇALVES, H.T.; LANGEN, F.L.F.O.B.; *et al.* Estudo multicêntrico da prevalência de artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 33, n. 5, p.169-173, 1993.

MARQUES, C. D. L.; DUARTE, A. L. B. P.; LORENA, V. M. B.; SOUZA, J. R.; SOUZA, W.; GOMES, Y. M.; CARVALHO, E. M. F. Resposta atenuada ao PPD no diagnóstico de

infecção tuberculosa latente em pacientes com artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 49, n. 2, p.121-131, 2009.

MACHADO, P. R. L.; CARVALHO, L.; ARAÚJO, M. I. A. S.; CARVALHO, E. M. Mecanismos de resposta imune às infecções. **An. Bras. Dermatol.**, v. 79, n. 6, p. 647-664, nov./dez. 2004.

MACHADO, J.R.; EMODI, K.; TAKENAMI, I.; FINKMOORE, B.C.; BARBOSA, T.; CARVALHO, J.; *et al.* Analysis of discordance between the tuberculin skin test and the interferon-gamma release assay. **Int. J Tuberc. Lung Dis.**, v. 13, n. 4, p.446-453, 2009.

MACHADO, A. Jr.; FINKMOORE, B.; EMODI, K.; TAKENAMI, I.; BARBOSA, T.; TAVARES, M.; REIS, M. G.; ARRUDA, S.; RILEY, L. W. Risk factors for failure to complete a course of latent tuberculosis infection treatment in Salvador, Brazil. **Int. J. Tuberc. Lung. Dis.**, v. 13, n. 6, p. 719 -725, 2009.

MCNEILL, L.; ALLEN, M.; ESTRADA, C.; COOK, P. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis: improved completion rates but more hepatotoxicity. **Chest**, v. 123, n.1, p. 102-106, 2003.

MANGINI, C.; MELO, F.A.F. Artrite reumatoide, terapia imunossupressora e tuberculose. **Rev. Bras. Reumatol.**, v.43, n. 6, p.11-15, 2003.

MARINO, S.; SUD, D.; PLASSNER, H.; LIN, P. L.; CHAN, J.; FLYNN, J. L.; KIRSCHNER, D. E. Differences in Reactivation of Tuberculosis Induced from Anti-TNF Treatments Are Based on Bioavailability in Granulomatous Tissue. **PLoS. Comput. Biol.**, v. 3, n. 10, p. 1909-1924, Oct. 2007.

MARINO, S.; FALLAHI, M.; KIRSCHNER, D.E. Mathematical models of anti-tnf therapies and their correlation with tuberculosis. **Antibody-Mediated Drug Delivery Systems: Concepts, Technology, and Applications**. First Edition. Edited by Yashwant Pathak, Simon Benita. 2012. John Wiley & Sons, Inc. Published by John Wiley & Sons, Inc. 2012.

MIRANDA, J.V.; PENÑARANDA, F.P.; GRAJALES, C.M.; HERNÁNDEZ, J.D.M.; PADILLA, L.M.R.; FRANCO, C.J.V. Infecciones en pacientes con artritis reumatoide: medicamentos moduladores de la respuesta biológica versus fármacos modificadores de la enfermedad. Seguimiento a un año. **Rev. Colomb. Reumatol.**, v. 21, n 1, p. 27-34, 2013.

MONTENEGRO, L. M. L. **Avaliação da associação de polimorfismos de base única em região promotora de genes das citocinas fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-10 (IL-10) com a susceptibilidade ou resistência a tuberculose pulmonar. 2013. 110 f.** Tese (doutorado) - Programa de Pós Graduação do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Instituto Oswaldo Cruz, Recife, 2014.

MOTA, L.M.; CRUZ, B.A.; BRENOL, C.V.; PEREIRA, I.A.; REZENDE-FRONZA, L.S, BERTOLO, M.B.; *et al.* Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 52. n. 2, p.135-174, 2012.

MOTA, L.M.H.; CRUZ, B.A.; VIEGAS, C.; POLLAK, F.; ROCHA, G.; *et al.* Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n.3, p. 281-309, 2015.

MOYA A.I.S.A. Isoniazid therapy for latent tuberculosis in psoriasis patients receiving biological agents: is it safe and efficacious? **International Journal of Dermatology**, v. 53, p.158-239, 2014.

NEIMANN, A.L.; SHIN, D.B.; WANG, X.; MARGOLIS, D.J.; TROXEL, A.B.; GELFAND, J.M. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. **J Am. Acad. Dermatol.**, v. 55, n. 5, p. 829-835, 2006.

NOLAN, C.M.; GOLDBERG, S.V.; BUSKIN, S.E. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a Public Health Tuberculosis Clinic. **JAMA**, v. 281, n. 11, p. 1014-1018, 1999.

PINHEIRO, V.G.F. **Estudo da permeabilidade intestinal em pacientes com tuberculose pulmonar ativa. 2003. 191 f.** Tese (doutorado) - Programa de Pós Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza- Ceará, 2003.

RODRIGUES, L.; BARRETO, KRAMER, M.; BARATA, R.C.B. M.; Resposta brasileira à tuberculose: contexto, desafios e perspectivas. **Revista de Saúde Pública**, v.41, (Supl. 1), p.1-2, 2007.

ROUQUAYROL, M. Z. **Epidemiologia & Saúde**. 6. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

ROSE, C.E. JR.; ZERBE, G.O.; LANTZ, S.O.; BAILEY, W.C. Establishing priority during investigation of tuberculosis contacts. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v.119, n.4, p.603-9, 1979.

ROTH, A. R. FINCKH, A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. **Arthritis Research & Therapy**, v. 11, n. 1, p. 11-22, 2009.

RUFFINO-NETTO, A. Tuberculose: a calamidade negligenciada. **Rev. Soc. Bras. Med., Trop.**, v. 35, n.1, p. 51-58; jan. fev. 2002.

SAUNDERS, B.M.; BRITTON, W.J. Life and death in the granuloma: immunopathology of tuberculosis. **Immunology and Cell Biology**, v. 85, n. 2, p. 103-111, 2007.

SABAT, R.; PHILIPP, S.; HÖFLICH, KREUTZER, S.; WALLACE, E.; ASADULLAH, K.; *et al.* Immunopathogenesis of psoriasis. **Exp. Dermatol.**, v. 16, n.10, p. 779-798, 2007.

SALLIOT, C., M. DOUGADOS M, GOSSEC, L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 68, n. 1, p. 25-32, 2009.

SAMPAIO-BARROS, P.D. Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil. **Am. J Med. Sci.**, v. 341, n. 4, p. 287-288, 2011.

SCHEINBERG, M. O infliximab no tratamento da artrite reumatoide: quando e como usar. **Rev. Einstein.**, v.1, p.138-139, 2003.

SCHUR, P.; FIRESTEIN, G. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Up to date**, Oct, 2012.

SILVA, J.D.T.; MÜLLER, M.C.; BONAMIGO R.R. Estratégias de coping e níveis de estresse em pacientes portadores de psoríase. **An. Bras. Dermatol.**, v. 81, n. 2, p.143-9, 2006.

SILVA, T. C. S.; NETO, J. N. F. G. Perfil Epidemiológico da tuberculose notificada em coordenadoria regional de saúde de Quixadá, CE. **Pharmacia Brasileira**, ano 12, n.71, maio/jun. 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. III Diretrizes em Tuberculose. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n.10, p.1018-1048, 2009.

SOUZA, C.T.V.; HÖKERBERG, Y.H.M.; PACHECO, S.J.B.; ROLLA, V.C.; PASSOS, S.R.L. Effectiveness and safety of isoniazid chemoprophylaxis for HIV-1 infected patients from Rio de Janeiro. **Mem Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 104, n.3, p. 462-67, 2009.

SMOLEN, J.S.; LANDEWÉ, R.; BREEDVELD, F.C.; BUCH, M.; BURMESTER, G.; DOUGADOS, M, *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 73, n. 3, p. 492-509, 2014.

SENA, E. R.; BARROS, P.A.L.; SILVA, O. E.; COSTA, F.I.; PEREIRA, B.V.L.; CICONELLI, M.A.; FERRAZ, B.M. Prevalence of rheumatic disease in Brazil: A study using the COPCORD approach. **The journal of Rheumatology**, v. 31, n. 3, p. 594-7, 2004.

STENGER, S. Immunological control of tuberculosis: role of tumour necrosis factor and more. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 64, p.24-28, 2005.

STERLING, T.R.; VILLARINO, M.E.; BORISOV, A.S.; SHANG, N.; SIZEMORE, E.B *et al.* Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 23, 2011.

STORAGE, S. S.; AGRAWAL, H. and FURST, D. E. Description of the efficacy and safety of three new biologics in the treatment of rheumatoid arthritis. **Korean J Intern. Med.**, v.25, n.1, p.1-17, 2010.

TAVARES, E.; SILVA, S.; PARENTE, J.; CARVALHO, C.M. Diagnóstico e tratamento da tuberculose latente em doentes com psoríase submetidos à terapêutica com antagonistas do factor de necrose tumoral alfa-estudo retrospectivo de 4 anos no hospital de Santarém (Portugal). **Revista SPDV**, v. 69, n.4, p. 576-583, 2011.

TEIXEIRA, H.C.; ABRAMO, C.; MUNK, M.E. Diagnóstico imunológico da tuberculose: problemas e estratégias para o sucesso. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 3, p. 323-334, 2007.

TITON, D.C.; SILVEIRA, I.G.; JÚNIOR, P.L.; HAYATA, A.L.; CARVALHO, H.M.S. Registro Brasileiro de Biológicos: processo de implementação e resultados preliminares do BiobadaBrasil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 2, p. 145-160, 2011.

TITTON, D.C. Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas – BIOBADABRASIL. **Revista paulista de Reumatologia**, v. 13, n. 4, p.17-20, 2014.

TOH, S.; LI, LINGLING.; HARROLD, L. R.; BAYLISS, E.A.; CURTIS, J.R. LIU, L.; *et al.* Comparative safety of infliximab and etanercept on the risk of serious infections: does the association vary by patient characteristics? **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 21, p. 524-534, 2012.

TOST, J.R.; VIDAL, R.; MALDONADO, J.; CAYLÀ, J. Effectiveness and Tolerance of Antituberculosis Treatment Regimens without Isoniazid and Rifampicin: Analysis of 85 Cases. **Arch. Bronconeumol.**, v. 44, n. 9, p. 478-83, 2008.

TRACEY D, KLARESKOG L, SASSO EH, SALFELD JG, TAK PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. **Pharmacol. Ther.**, feb; v. 117, n. 2, 244-279, 2008.

VICTORIA, C.R.; SAAAAK, L.Y.; NUNES, H.R. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. **Arq. Gastroenterol.**, v. 46, n. 1, p. 20-25, 2009.

WOLFE, F.; CAPLAN, L.; MICHAUD, K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor therapy. **Arthritis Rheum.**, v. 54, n. p. 628-634, 2006.

WOODRICK, R.S.; RUDERMAN, E.M. Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis. **Nature reviews- rheumatology.**, v.7, november, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global Tuberculosis Report**. Geneva, 2014. Disponível em: < http://www.who.int/tb/publications/global_report/en> 2014. PDF. 171p. Acesso em: 20 de abril de 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global tuberculosis control**. Geneva, 2011 a. Disponível em: < http://www.who.int/tb/publications/global_report/en> 2014. Acesso em: 20 de abril de 2015.

YASUI, K. Immunity against Mycobacterium tuberculosis and the risk of biologic anti-TNF- α reagents. **Pediatric Rheumatology**. 2014, Volume 2014, 7 p. Disponível em: <<http://www.ped-rheum.com/content>> Acesso: 10 de maio de 2015.

YOUNG, D.; STARK, J.; KIRSCHNER, D. Systems biology of persistent infection: tuberculosis as a case study. **Nature**. v. 6, 2008. Disponível em: <<http://www.who.nature.com/reviews/micro>>. 2015. Acesso em: 20 de abril de 2015.

YU DT. Clinical manifestations of ankylosing spondylitis in adults. **Up to date**, 2011.

11. APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE A: Ficha de acompanhamento clínico para entrevista e revisão de prontuários, adaptado do modelo proposto pelo Programa de Controle da Tuberculose (PCTB/MS/SVS).



Universidade Federal do Ceará
Faculdade de Medicina
Departamento de Fisiologia e Farmacologia
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia

FICHA DO PACIENTE	Registro N° (01/2015)
IDENTIFICAÇÃO	
1. INICIAIS - alfanuméricas	
2. Gênero: 1. () M 2. () F	
3. Telefone residencial ou para contato:	
4. Idade: anos	
5. Peso: kg	
6. Ambulatório de Origem: 1. () Reumatologia 2. () Dermatologia 3. () Gastroenterologia	
7. Doença de base:	
8. Tempo de diagnóstico (em anos):	
QUESTIONÁRIO	
RASTREAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE	
1. História de contato prévio com portador de tuberculose? 0. () Não 1. () Sim, se afirmativo, responder a pergunta seguinte: Quanto tempo? 1. () Até 3 anos 2. () Há mais de 3 anos.	
2. História prévia ou anterior de tratamento para tuberculose. O Senhor (a) Já teve tuberculose, que tenha sido tratada em posto de saúde por mais de três meses? 0. () Não 1. () Sim, se afirmativo, responder a pergunta seguinte: Quando? 1. () há 1 ano 2. () Há mais de 2 anos.	
3. O Senhor (a) tem cicatriz da BCG no braço direito? 0. () Não 1. () Sim	
4. Sintomas Respiratórios: Senhor (a) vem apresentando tosse? 0. () Não 1. () Sim, Faz _____ dias/semanas/meses.	
5. Agora por último, o Senhor (a) tem apresentado catarro no peito? 0. () Não 1. () Sim.	
6. Faz quanto tempo que o Senhor (a) vem apresentando catarro no peito? Faz _____ dias/semanas/meses	
7. O seu escarro tem que coloração? 1. () Branco ou claro 2. () Esverdeado 3. () Amarelo 4. () Cinza 5. () Com sangue	
8. Agora por último o Senhor (a) tem apresentado escarro com sangue? 0. () Não 1. () Sim, se tiver tosse e escarro o entrevistado e classificado como sintomático respiratório).	
9. Resultado RX Tórax: Normal () Alterado 1. () Nódulos Calcificados 2. () Fibrose Apical 3. () 4. () Cicatriz pleural	

10. Teste Tuberculínico (TT): Data	Resultado:
<input type="checkbox"/> TT 5 mm 2. <input type="checkbox"/> 5-9mm 3. <input type="checkbox"/> TT \geq 10mm. *Ponto de corte a partir de 5 mm foi considerado positividade para TBL latente, 2º TT somente na suspeita de TB ativa.	
DIAGNÓSTICO E COMORBIDADES	
Qual doença inflamatória o Senhor (a) tem?	
COMORBIDADES	
1. O Senhor (a) sabe se tem diabetes? 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim	
2. O Senhor (a) já fez tratamento de Câncer? 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim	
3. O Senhor (a) já fez cirurgia de estômago? 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim	
4. O Senhor (a) já teve hepatite ou ficou com a pele amarelada? 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim	
5. O Senhor (a) tem pressão alta ou toma remédio para baixar a pressão? 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim	
6. O Senhor (a) tem colesterol alto e ou toma remédio para baixar o colesterol? 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim	
7. O Senhor (a) tem hipertireoidismo ou hipotireoidismo? 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim	
8. O Senhor (a) tem osteoporose? 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim	
9. Outras comorbidades:	
10. Doenças hepáticas: 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim	
11. Faz uso de bebidas alcoólicas: 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim	
12. Número de comorbidades: 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> única comorb. <input type="checkbox"/> mais de 1 comorb.	
USO DE MEDICAMENTOS DURANTE O RASTREAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE	
CORTICOIDES	
1. O Senhor (a) usou prednisona ou está usando no momento? 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim, se afirmativo, responder as perguntas a seguir:	
2. Qual a quantidade em miligramas de prednisona que o Senhor (a) usou ou está usando no momento? 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> <15 mg 2. <input type="checkbox"/> \geq 15 mg	
3. Há quanto tempo o Senhor (a) está usando a prednisona? 1. <input type="checkbox"/> menos de 1 mês 2. <input type="checkbox"/> Há um mês ou 3. <input type="checkbox"/> há algum tempo, quantidade meses.	
OUTROS IMUNOSSUPRESSORES	
1. O Senhor (a) usou ou está usando isoladamente ou ao mesmo tempo medicamentos imunossupressores? 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Um medicamento 2. <input type="checkbox"/> Dois medicamentos 3. <input type="checkbox"/> Mais de dois medicamentos	
✓ Imunossupressores: Metrotexato, Sulfassalazina, Leflunomida, Azatioprina, Mesalazina, Cloroquina, Ciclosporina...	
ANTI-TNF E SIMILARES	
1. O médico indicou para Senhor (a) o uso de medicamentos para melhorar a inflamação? 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim, se afirmativo, responder a pergunta seguinte:	
2. Qual? 1. <input type="checkbox"/> Infliximabe 2. <input type="checkbox"/> Etanercepte 3. <input type="checkbox"/> Adalimumabe. Outros, especificar:	
SEGUIMENTO NO USO DE ANTI-TNF E SIMILARES	
3. Nº de agentes imunobiológicos usados: 1. <input type="checkbox"/> zero, 2. <input type="checkbox"/> um 3. <input type="checkbox"/> dois 4. <input type="checkbox"/> três 5. <input type="checkbox"/> quatro.	
4. Nº de doses de agentes imunobiológicos: 1. <input type="checkbox"/> entre 1 e 9 2. <input type="checkbox"/> >10.	
5. Duração do tratamento com agentes imunobiológicos: 1. <input type="checkbox"/> <1 ano 2. <input type="checkbox"/> 1-5 anos.	
6. Interrupção do tratamento com agentes imunobiológicos: 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim, se afirmativo, qual o motivo da interrupção? 1. <input type="checkbox"/> perda de eficiência 2. <input type="checkbox"/> Reação adversa 3. <input type="checkbox"/> infecções.	
Infecções oportunistas no uso de agentes imunobiológicos? Quais:	

USO DE MEDICAMENTOS DURANTE A TERAPIA COM AGENTES IMUNOBIOLÓGICOS	
1.	Uso de Corticoides: 0. () Não 1. () <15 mg 2. () ≥15 mg
2.	Uso de MMCD: 0. () Não 1. () Sim
3.	Quantidade de MMCD utilizados: 1. () 1 - 2 2. () 3 - 4
4.	Uso de MTX mg por semana: 1. () Doses entre 5 - 7,5 2. () Doses ≥10.
5.	Uso concomitante de MMCD, prednisona e agentes imunobiológicos: 1. () Somente agente biol. 2. () MTX, MMCD, pred. e agente biol. 3. () Somente MTX ou MMCD e/ou pred.
RESULTADOS DE EXAMES	
1.	Alanina Aminotransferase (AST) U/L: 1. () Normal 2. () Alterado ≥ 3 LSN
2.	Aspartato aminotransferase (ALT) U/L: 1. () Normal 2. () Alterado ≥ 3 LSN
TRATAMENTO PROFILÁTICO COM ISONIAZIDA	
1.	Tempo de uso em meses: 1. () < 6 meses 2. () 6 meses () 9 meses
2.	Dose da isoniazida em mg/dia:
3.	Efeito adverso: 0. () Não 1. () Sim. Se afirmativo, Qual? 1. () neurológicos 2. () Dermatológicos 3. () hematológicos 4. () gastrointestinais 5. () hepáticos. Outros: _____
4.	Conclusão do tratamento Profilático: 0. () Não 1. () completou, se não por quê? 1. () abandonou 2. () Suspendeu por intolerância 3. () Transferência.
5.	Relação entre o início do uso de agentes imunobiológicos e do tratamento profilático: 1. () 1 mês 2. () >1 mês.

APÊNDICE B: Termo de Conhecimento Livre e Esclarecido (TCLE), HUWC-UFC, 2011-2015.



Universidade Federal do Ceará
Faculdade de Medicina
Departamento de Fisiologia e Farmacologia
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Convidamos o senhor (a) a participar do Projeto de Pesquisa “Avaliação do tratamento da tuberculose latente em pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas submetidos à terapia imunobiológica: seguimento de 4 anos, em área endêmica” que será realizado na Universidade Federal do Ceará (UFC), no ambulatório de tisiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC/UFC), e pretende avaliar a segurança e a efetividade do tratamento preventivo com isoniazida após confirmar o diagnóstico de tuberculose latente, caso senhor (a) seja candidato ao tratamento com medicamentos anti-inflamatórios como: (REMICADE®, ENBREL®, HUMIRA®),

Os pesquisadores **Diana Maria de Almeida Lopes, Profa. Dra. Helena Serra Azul Monteiro, Profa. Dra. Valéria Goes Ferreira Pinheiro**, responsáveis pelo projeto, pedem autorização ao senhor (a) para coletar informações sobre o seu estado clínico como portadores de tuberculose latente, e saber se possui riscos de contrair tuberculose ativa durante o tratamento com os medicamentos: REMICADE®, ENBREL®, HUMIRA®, portanto, serão coletados dados em seu prontuário, livro e fichas de registro de tratamento profilático e informações adicionais lhe serão perguntadas durante o seu atendimento, pois desejamos saber se você teve história anterior de tratamento para tuberculose ou se está apresentando alguns sintomas respiratórios, se teve contato recente com pacientes sabidamente portadores de tuberculose ativa, pois esses medicamentos aumentam o risco de contrair infecções, inclusive a tuberculose (TB).

Para avaliar se você possui tuberculose latente, antes de usar os medicamentos anti-inflamatórios será realizado um teste em sua pele, chamado teste tuberculínico (TT) por um técnico treinado do laboratório de análises clínicas do HUWC/UFC que consiste na aplicação

de tuberculina PPD RT23 intradérmica no terço médio da face anterior do seu antebraço esquerdo na dose de 0,1 ml, equivalente a 2 unidades de tuberculina. O resultado do TT será lido em 72h após a aplicação, medindo-se, com régua milimetrada, correspondendo à medida (em milímetro) do maior diâmetro transverso da área de endurecimento do local palpável. Resultados com leitura ≥ 5 mm serão considerados positivos. O senhor (a) também irá realizar radiografia de tórax no Serviço de Radiologia do HUWC/UFC, examinadas por dois técnicos independentes (um radiologista do serviço de radiologia e um dos pesquisadores do estudo) sem nenhum ônus (sem gastos adicionais).

Durante o atendimento médico no serviço de saúde, que ocorrerá no ambulatório de tisiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC/UFC). O senhor (a) será examinado, minuciosamente, por um médico, pneumologista, participante da pesquisa e receberá a mesma assistência que os outros pacientes, no que diz respeito à consulta clínica, exames laboratoriais, tratamento e outros procedimentos que sejam necessários para a definição da tuberculose latente.

Se depois de autorizar a realização dos exames e procedimentos, o senhor (a) não quiser que seus dados sejam usados, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem prejuízo do atendimento que está recebendo. O senhor (a) não terá nenhuma despesa e também não ganhará nada. A sua participação é importante para o melhor conhecimento desta doença e de como pode ser melhor diagnosticada. Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas sua identidade não será divulgada, sendo guardada em segredo para sempre.

O benefício do estudo será garantir a segurança no uso dos medicamentos biológicos mediante a prevenção com o tratamento profilático, e identificar o surgimento de processos infecciosos, especificamente, casos suspeitos de TB.

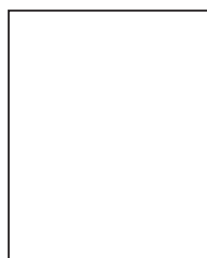
Se senhor (a) quiser saber mais detalhes sobre os resultados da pesquisa. Faça contato com a Farmacêutica **Diana Maria de Almeida Lopes**, no telefone xxxxxxxxx ou pelo e-mail: xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx, com a **Profa. Dra. Valéria Goes Ferreira Pinheiro** no telefone xxxxxxxxx e xxxxxxxxx ou com a **Profa. Dra. Helena Serra Azul Monteiro** no telefone xxxxxxxxx. Para receber informações adicionais relacionados à pesquisa ou quanto aos seus direitos como voluntário o senhor (a) ainda pode entrar em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa** (CEP) do Hospital Universitário Walter Cantídio no telefone xxxxxxxxx ou pelo e-mail: cep@huwc.ufc.br.

CONSENTIMENTO APÓS-INFORMAÇÃO:

Eu, _____, fui informado sobre o que o pesquisador quer fazer e porque precisa da minha colaboração, e entendi a explicação. Por isso, livremente, dou o meu consentimento e concordo em participar da pesquisa, sabendo que não vou ganhar nada e que posso sair quando quiser e atesto que me foi entregue uma cópia desse documento assinada, e que vou guardar.

Assinatura do participante.

Ou



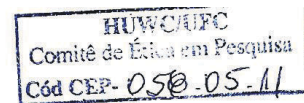
Data: ____ - ____ - ____

Impressão do dedo polegar
Caso não saiba assinar

Data: ____ - ____ - ____

Pesquisador (a) Responsável.

ANEXO: Parecer do Comitê de ética em Pesquisa (CEP- HUWC/UFC), 2011-2015.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Teófilo – 60.430-370 – Fortaleza-CE
FONE: (85) 3366-8589 / 3366-8613 E-MAIL: cephuwc@huwc.ufc.br

Protocolo nº: 058.05.11

Pesquisador(a) Responsável: Diana Maria de Almeida Lopes


Departamento / Serviço:

Título do Projeto: “Avaliar o perfil de subpopulações linfocitárias T e de citocinas intracelulares em pacientes com tuberculose latente portadores de doenças inflamatórias usuários de fármacos inibidores do TNF-a”

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio analisou o projeto de pesquisa supracitado e, em tendo sido atendidas as pendências, baseando-se nas normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções CNS 196/96, 251/97, 292/99, 303/00, 304/00, 347/05, 346/05), resolveu classificá-lo como: **APROVADO**.

Salientamos a necessidade de apresentação de relatório ao CEP-HUWC da pesquisa dentro de 12 meses (data prevista:08/09/2012).

Fortaleza, 08 de setembro de 2011.


Dra. Maria de Fátima de Souza
Coordenadora do CEP - HUWC



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Teófilo – 60.430-370 – Fortaleza-CE
FONE: (85) 3366-8589 / 3366-8613 E-MAIL: cephuwc@huwc.ufc.br

Protocolo nº: 058.05.11

Pesquisadora Responsável: Diana Maria de Almeida Lopes

Departamento / Serviço:

Título do Projeto: “Avaliação do tratamento da tuberculose latente em pacientes com doenças inflamatórias crônicas quando submetidos à terapia imunobiológica: seguimento de casos em área endêmica, em estudo retrospectivo de 4 anos, 2011-2014.

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio **aprovou** na sessão do dia 18/05/15, a solicitação de alteração de título referentes ao projeto de pesquisa em epígrafe.

Fortaleza, 19 de maio de 2015.

Dra. Maria de Fátima de Souza
Coordenadora do CEP - HUWC