



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL**

**PRISCILA DOURADO EVANGELISTA**

**AVALIAÇÃO DO RISCO DE REATIVAÇÃO DE TUBERCULOSE EM PACIENTES  
EM USO DE IMUNOBIOLÓGICOS EM SERVIÇOS DE REFERÊNCIA EM  
REUMATOLOGIA NO ESTADO DO CEARÁ**

**FORTALEZA  
2019**

PRISCILA DOURADO EVANGELISTA

AVALIAÇÃO DO RISCO DE REATIVAÇÃO DE TUBERCULOSE EM PACIENTES  
EM USO DE IMUNOBIOLOGICOS EM SERVIÇOS DE REFERÊNCIA EM  
REUMATOLOGIA NO ESTADO DO CEARÁ

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito à obtenção do título de Mestre em Patologia. Área de concentração: Doenças infecto parasitárias.

Orientador: Prof. Dr. Max Victor Carioca Freitas

FORTALEZA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- E92a Evangelista, Priscila Dourado Evangelista.  
Avaliação do risco de reativação de tuberculose em pacientes em uso de imunobiológicos em serviços de referência em reumatologia no estado do Ceará / Priscila Dourado Evangelista Evangelista. – 2019.  
104 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Fortaleza, 2019.  
Orientação: Prof. Dr. Max Victor Carioca Freitas.
1. Tuberculose latente. 2. Imunobiológico. 3. Artrite Reumatoide. 4. Espondiloartrite. I.  
Título.

CDD 571.9

---

PRISCILA DOURADO EVANGELISTA

AVALIAÇÃO DO RISCO DE REATIVAÇÃO DE TUBERCULOSE EM PACIENTES  
EM USO DE IMUNOBIOLOGICOS EM SERVIÇOS DE REFERÊNCIA EM  
REUMATOLOGIA NO ESTADO DO CEARÁ

Dissertação apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação em Patologia da  
Universidade Federal do Ceará, como  
requisito à obtenção do título de Mestre em  
Patologia. Área de concentração: Doenças  
infecto parasitárias

Aprovada em: \_\_/\_\_/\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Max Victor Carioca Freitas(Orientador)  
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

---

Prof. Dr. Lucas de Lima Nogueira  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Danielle Abreu Foschetti  
Universidade Federal do Piauí (UFPI)

---

Prof. Dr. Jeová Keny Baima Colares  
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

---

Prof. Dr. Carlos Ewerton Maia Rodrigues

Universidade de Fortaleza (UNIFOR) (Suplente)

A Deus, pelo propósito de vida que me deu e por estar sempre cuidando de mim. Aos meus pais, Lucílio Caxilé Evangelista e Irene Dourado Evangelista, pelo amor e incentivo diário. À Ingrid Dourado Evangelista, minha irmã, por ser meu exemplo de dedicação.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pelo propósito que Ele me deu que é de cuidar de vidas e por ser minha força todos os dias.

Ao Professor Doutor Max Victor Carioca Freitas, por fazer parte daqueles que me inspiram e por todo ensinamento ofertado na Reumatologia e na vida.

Às minhas colegas, Lis Maria Farias Sousa Borges e Thalita do Nascimento Silva que muito me auxiliaram na pesquisa.

À equipe da farmácia do Hospital Geral Dr. César Cals, em especial ao Agerton Ribeiro do Vale Filho, que sempre se mostrou solícito em ajudar na disponibilização dos dados para a coleta.

À Integre Terapêutica, em especial à Dra. Adriana de Holanda Mafaldo Diógenes, ao Dr. Max Victor Carioca Freitas, à Enfa. Maria Monica Mota Fernandes, Enfa. Sinnara Lima Costa Benevides e à farmacêutica Dalile Frutuoso de Sousa por ajudar na disponibilização de material na coleta de dados.

Ao serviço de Reumatologia do Hospital Geral Dr. César Cals, coordenado pelo Dr. José Gerardo Araújo Paiva, que sempre deixou o serviço à disposição para a realização deste trabalho.

À minha família, por ser minha base e por ter me ensinado bons valores que estão além dos livros.

À minha grande amiga Izabella Gomes Ribeiro, por me incentivar e me acompanhar em todos os momentos.

Aos meus colegas de Mestrado, Thales e Karine, agradeço o companheirismo nos momentos difíceis e por todo auxílio na elaboração desse trabalho.

Agradeço a todos que contribuíram, de alguma forma, para a conclusão dessa etapa.

## RESUMO

As doenças reumáticas, como artrite reumatoide e espondiloartrite são patologias autoimunes, crônicas e de caráter inflamatório. Essas doenças podem acometer articulações periféricas (pequenas e grandes) ou axiais (coluna vertebral). Quando não tratadas, os indivíduos portadores podem desenvolver sequelas osteomusculares e em alguns casos manifestações extra articulares. O tratamento farmacológico pode ser feito com AINES, DMARDs sintéticos e biológicos, a depender da doença relacionada e das indicações para cada estágio da doença. Os DMCD biológicos são representados pelos imunobiológicos anti-TNF, anti-IL-6, moduladores de coestimulação e anti-CD20. O uso de medicamentos que modulam o sistema imunológico resulta, invariavelmente, em maior risco para o desenvolvimento de infecções. Dentro desse universo de infecções em usuários de imunobiológicos, merece especial destaque o aumento na incidência de Tuberculose . Esse achado é, particularmente, relevante para aqueles que usam anti -TNF, sendo a reativação de Tuberculose Latente a principal infecção oportunista nesses pacientes. Nesse contexto, o presente estudo avaliou o perfil epidemiológico de 173 pacientes portadores de doenças reumáticas, observando que o sexo feminino é o mais prevalente; a idade média do diagnóstico de doenças reumáticas desses pacientes é de 52 anos; o IMC mais frequente é a classe de sobrepeso; a média de uso de anti – TNF foi de 33,91 meses, sendo o adalimumabe o mais utilizado (52,02%). Quanto a Tuberculose Latente, o critério mais forte para diagnóstico de ILTB foi a presença de contato prévio com indivíduos infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Dos 173 paciente analisados, 39 receberam o diagnóstico de ILTB, sendo que 4 desenvolveram TB, sendo que 2 realizaram tratamento para ILTB, 1 não realizou e 1 não foi informado.

**Palavras-chave:** Artrite Reumatoide, Espondiloartrites, Tuberculose Latente, Imunobiológico

## ABSTRACT

Rheumatic diseases, rheumatoid arthritis, and spondyloarthritis are autoimmune, chronic and marginal pathologies. These diseases may be peripheral or axial joints (spinal column). When untreated, individual carriers may develop musculoskeletal sequences and, in some cases, extra-articular manifestations. Pharmacological treatment can be done with NSAIDs, synthetic and biological DMARDs, depending on the disease and indications for each stage of the disease. Biological DMARDs are represented by anti-TNF, anti-IL-6, co-stimulation modulators and anti-CD20 immunobiological agents. The use of drugs that modulate the immune system invariably results in a greater risk for the development of infections. Surgery the behavior in behavior of immunobiológicos, deserves special emphasis in the growth of tuberculosis. This is particularly the case for those using anti-TNF, with a latent reactivation of latent tuberculosis among patients. In this context, the present study evaluated the epidemiological profile of 173 patients with rheumatic diseases, observing that the female gender is the most prevalent; an average of diagnoses of rheumatic disease at the age of 52 years; the most frequent BMI is an overweight class; an average of anti-TNF use was 33.91 months, with adalimumab being the most used (52.02%). As for latent tuberculosis, the strongest protocol for the diagnosis of ILTB was a previous indicator of the case with *M. tuberculosis*. Of the 173 patients treated, 39 were diagnosed with ILTB, 4 of whom developed TB, 2 of whom were treated for ILTB, 1 were not treated and 1 was not informed.

**Key words:** Rheumatoid Arthritis, Latent Tuberculosis, Immunobiological



## LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma da história atual da artrite reumatoide .....	31
Figura 2 - Sequela de AR: deformidade em pescoço de cisne e “botoeira” .....	32
Figura 3 – Raio-x da mão esquerda de um paciente com artrite reumatoide, apresentando erosões e cistos subcondrais em ossos do carpo .....	33
Figura 4 - Classificação de Anti- TNFs .....	38
Figura 5 - Fisiopatologia de formação do granuloma .....	41
Figura 6 - Coeficiente de incidência de Tuberculose, todas as formas, por Unidades Federativas.....	44
Figura 7 - Página de consulta do Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica – HÓRUS.....	51
Figura 8a - Questionário eletrônico desenvolvido no Google Form.....	51
Figura 8b - Questionário eletrônico desenvolvido no Google Form.....	52
Figura 9 - Distribuição espacial da taxa de casos de Tuberculose Latente pelos municípios do Ceará.....	75
Figura 10 - Distribuição espacial da taxa de casos de Tuberculose Latente pelos bairros da capital cearense .....	76
Figura 11 - Distribuição espacial da taxa de casos de Tuberculose Latente pelas regionais da cidade de Fortaleza .....	77
Figura 12 – Diagrama de espalhamento de Moran da taxa de casos de Tuberculose Latente nas regionais de Fortaleza.....	78
Figura 13 - Incidência de Tuberculose segundo município de residência, Ceará, em 2008, 2013 e 2018* .....	85
Figura 14 - Mapa de distribuição dos casos de tuberculose por regional e por bairro na cidade de Fortaleza - Ceará, no ano de 2017 .....	86

Quadro 1- Critérios ASAS (Assessment on SpondyloArthritis International Society) de classificação para as espondiloartrites .....	16
Quadro 2 - Critérios de classificação do ASAS para espondiloartrites periféricas (2011).....	16
Quadro 3 - Critérios de classificação para artrite psoriásica (CASPAR) .....	19
Quadro 4 - Critérios de New York modificados para classificação de um paciente com espondilite anquilosante (1994).....	26
Quadro 5 - Critérios classificatórios para artrite reumatóide em 2010 ACR/EULAR .....	34
Quadro 6 - Características associadas à maior progressão radiográfica e pior prognóstico em pacientes com artrite reumatoide.....	35
Quadro 7- Algoritmo para o tratamento de artrite reumatoide .....	36
Quadro 8 - Populações com indicação de investigação de ILTB .....	43
Quadro 9 - Classificação dos achados radiológicos de Tuberculose Pulmonar descritos na notificação.....	45
Quadro 10 - Esquema básico para o tratamento de TB em adultos e adolescentes (maior ou igual 10 anos de idade).....	46

Gráfico 1 - Coeficiente de incidência de Tuberculose .....	40
Gráfico 2 - Coeficiente de incidência de Tuberculose por capitais.....	40
Gráfico 3 - Critérios para diagnóstico de Tuberculose Latente.....	61
Gráfico 4 - Envelope simulado para testar a distribuição binomial pressuposta no modelo logístico .....	73
Gráfico 5 - Resíduos do modelo logístico ajustado .....	74
Gráfico 6 - Distância de Cook.....	74

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição de frequências das variáveis sexo e profissão .....	55
Tabela 2 - Medidas descritivas das variáveis idade (em anos), IMC, tempo de diagnóstico (em meses), tempo de uso biológico (em meses) e tempo de isoniazida (em meses).....	57
Tabela 3 - IMC dos pacientes separado em categorias .....	57
Tabela 4 - Distribuição de frequências das variáveis clínicas .....	58
Tabela 5 - Distribuição de frequências das variáveis sobre Tuberculose Latente .....	60
Tabela 6 - Critérios para diagnóstico de Tuberculose Latente .....	61
Tabela 7 - Distribuição de frequências das variáveis sobre Tuberculose .....	62
Tabela 8 - Cruzamentos e testes de significância das variáveis com o diagnóstico de Tuberculose Latente.....	64
Tabela 9 - Cruzamentos e testes de significância das variáveis “Tratamento prévio” e “biológicos utilizados”, com o diagnóstico de Tuberculose Latente ..	65
Tabela 10 - Cruzamento e teste de significância da variável “Imunobiológicos usados”, com o diagnóstico de Tuberculose Latente .....	66
Tabela 11 - Cruzamentos e testes de significância das variáveis com o diagnóstico de Tuberculose .....	67
Tabela 12 - Cruzamentos e testes de significância entre as variáveis “Tempo de diagnóstico” e “Número de tratamentos prévios” .....	69
Tabela 13 - Cruzamentos e testes de significância das variáveis “Fator Reumatoide” e “Anti-CCP” com a variável “Imunobiológicos usados” .....	69
Tabela A1 - Doença vs PPD (mm) .....	70
Tabela 14 - Resultados do ajuste do modelo logístico para modelar o diagnóstico de Tuberculose Latente.....	71
Tabela 15 - Frequência, Percentual e Taxa de Tuberculose Latente para cada localidade .....	77
Tabela 16 – Frequência dos casos de tuberculose por regional administrativa em Fortaleza, Ceará no ano de 2017.....	86

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AE	Artrite enteropática
AIJ	Artrite idiopática juvenil
AINE	Anti-inflamatório não esferoidal
Anti – CCP	Anticorpo peptídico citrulinado cíclico
Anti – TNFa	Antagonista do fator de necrose tumoral alfa
AP	Artrite psoriásica
AR	Artrite Reumatoide
Are	Artrite reativa
ASAS	Assessment of Spondyloarthritis International Society
BAAR	Bacilo álcool ácido resistente
DC	Doença de Crohn
DII	Doença inflamatória intestinal
DMARDS	<i>Disease Modifying Antirheumatic Drugs</i>
DMDC	<i>Drogas modificadoras do curso da doença</i>
EA	Espondilite Anquilosante
EBV	Vírus Epstein Barr
EI	Espondiloartrite indiferenciada
EULAR	<i>Annual European Congress of Rheumatology</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FR	Fator reumatoide
GRAPPA	<i>Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis</i>
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HGCC	Hospital Geral Dr. César Cals
IgG	Imunoglobulina G
IGRA	<i>Interferon gamma release assay</i>
IL	Interleucina
ILR	Receptor da interleucina
ILTB	Tratamento da infecção tuberculosa latente
INZ	Isoniazida
IT	Integrare Terapêutica
IgG	Imunoglobulina G

IMC	Índice de massa corpórea
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
JAK	Inibidores das Janus Associated Kinases
LFN	Leflunomida
LDL	<i>Low Density Lipoproteins</i>
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i>
MTX	Metotrexato
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAD	Enzima peptidil arginina deiminase
PPD	<i>Purified protein derivative</i>
RX	Radiografia
TB	Tuberculose
TBL	Tuberculose Latente
TNF	Fator de necrose tumoral
TT	Teste tuberculínico
RCU	Retocolite ulcerativa
SSZ	Sulfassalazina
VHS	Velocidade de hemossedimentação
JAK	Inibidores das Janus Associated Kinases

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>1.1 Espondiloartrites axiais e periféricas</b> .....	15
<b>1.2 Artrite psoriásica</b> .....	17
<b>1.3 Artrite Reativa</b> .....	21
<b>1.4 Espondilite anquilosante</b> .....	27
<b>1.5 Doença inflamatória intestinal (artrite enteropática)</b> .....	27
<b>1.6 Artrite Reumatoide</b> .....	30
<b>1.7 Imunobiológicos</b> .....	36
<b>1.8 Tuberculose</b> .....	39
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	48
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	49
<b>3.1 Geral</b> .....	49
<b>3.2 Específicos</b> .....	49
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	50
<b>4.1 Delineamento do estudo</b> .....	50
<b>4.2 População e amostra</b> .....	50
<b>4.3 Critérios de inclusão</b> .....	50
<b>4.4 Critérios de exclusão</b> .....	50
<b>4.5 Coleta de dados</b> .....	50
<b>4.6 Análise dos dados</b> .....	52
<b>4.6.1 Análise descritiva</b> .....	52
<b>4.6.2 Modelo de regressão logístico</b> .....	52
<b>4.6.3 Análise espacial</b> .....	53
<b>4.7 Aspectos éticos</b> .....	53
<b>5 RESULTADOS</b> .....	55
<b>5.1 Análise descritiva</b> .....	55
<b>5.2 Análise do modelo de regressão logístico</b> .....	72
<b>5.2.1 Análise de diagnóstico do modelo logístico</b> .....	72
<b>5.3 Análise espacial</b> .....	75
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	79

<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>87</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>88</b>
<b>APÊNDICE A - FORMULÁRIO .....</b>	<b>96</b>
<b>APÊNDICE B - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP .....</b>	<b>97</b>
<b>APÊNDICE C - MAPA DE DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE TUBERCULOSE POR REGIONAL E POR BAIRRO NA CIDADE DE FORTALEZA-CEARÁ, NO ANO DE 2017 .....</b>	<b>100</b>
<b>APÊNDICE D - FREQUÊNCIA DE CASOS DE TUBERCULOSE NOS BAIRROS DE FORTALEZA, CEARÁ, NO ANO DE 2017 .....</b>	<b>101</b>
<b>APÊNDICE E - FREQUÊNCIA DOS CASOS DE TUBERCULOSE POR REGIONAL ADMINISTRATIVA EM FORTALEZA, CEARÁ, NO ANO DE 2017 .....</b>	<b>104</b>



## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Espondiloartrites axiais e periféricas

#### Conceito

As doenças caracterizadas por dor axial inflamatória, associadas à artrite, principalmente em grandes articulações de membros inferiores, entesite e sacroileíte foram, em 1974, conceituadas como espondiloartropatias soronegativas. Esse último termo se referia à soronegatividade para fator reumatoide (FR), tendo em vista que, até a década de 1970, alguns estudiosos consideravam a espondilite anquilosante (EA) como o componente axial da artrite reumatoide. Notou-se ainda que tais doenças acometiam indivíduos geneticamente predispostos (por exemplo, presença do HLA-B27). O termo “soronegativas” foi suprimido. (SAMPAIO-BARROS et al., 2007).

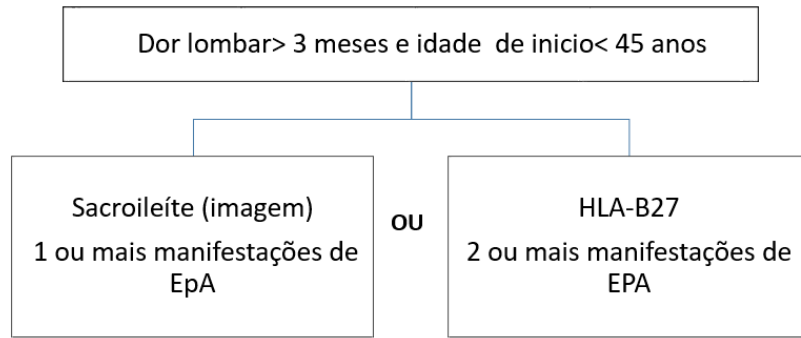
#### Classificação

As entidades nosológicas que compõem o grupo das espondiloartropatias (espondilite anquilosante (EA), artrite psoriásica (AP), artrite reativa (AR) e as artropatias enteropáticas (AE) apresentam as características supracitadas em comum, porém, possuem seus próprios critérios diagnósticos. Além disso, existem muitos casos chamados de espondiloartrites indiferenciadas (EI), cuja apresentação clínica não é contemplada pelos critérios diagnósticos de nenhuma das quatro doenças em questão.

#### Diagnóstico

Visando reunir essas patologias, tão amplas e heterogêneas, foram propostos vários critérios classificatórios. Os critérios do *Assessment of Spondyloarthritis International Society* (ASAS) 2009 e 2011 estão descritos a seguir para espondiloartrite axiais e periférica.

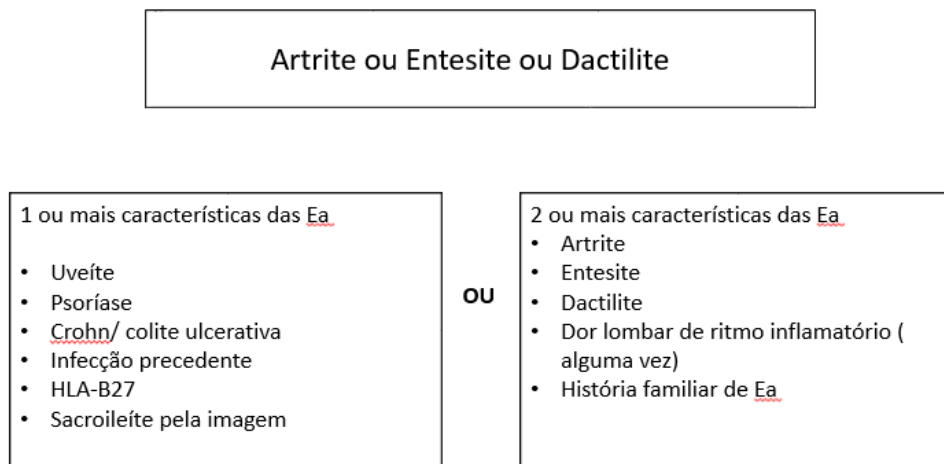
Quadro 1 - Critérios ASAS (Assessment on SpondyloArthritis International Society) de classificação para as espondiloartrites (2009)



- Manifestações de EpA
- Artrite
  - Dor lombar inflamatória
  - Sacroileíte
  - Entesite (calcâneo)
  - História familiar + EpA
  - Psoríase
  - Doença inflamatória intestinal
  - Uveíte/ dactilite
  - Boa resposta a AINE
  - HLA-b27
  - PCR elevado

Fonte: VASCONCELOS et al., 2019.

Quadro 2 - Critérios de classificação do ASAS para espondiloartrites periféricas (2011)



Fonte: VASCONCELOS et al., 2019.

## 1.2 Artrite Psoriásica

### Conceito

A artrite psoriásica (AP) é a condição coexistente mais comum nos portadores de psoríase, acometendo até 30% dos pacientes. Essa forma de artrite foi descrita inicialmente em 1973. A AP é uma doença de herança poligênica associada aos alelos do MHC classe I, notadamente HLA-B\*8, B\*27, B\*38 e B\*39. Estudos de associação genômica mostraram que certos polimorfismos no gene que codifica o receptor de interleucina-23 (IL-23R), juntamente com variantes na expressão do gene do fator nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), expressão do gene (TNIP1) e sinalização (TNFAIP3) e expressão de TNF estão associados à AP. (RITCHLIN et al., 2017).

A obesidade, a psoríase severa, a psoríase acometendo couro cabeludo, área genital ou intertriginosa, doença ungueal; o trauma ou lesões profundas em locais de trauma (fenômeno de Koebner) são considerados fatores de risco para AP. (BOSCH et al., 2018).

### Fisiopatologia

Os linfócitos T CD8+ (L-T CD8+) têm sido apontados como células importantes na patogênese da psoríase e da AP. Essa constatação é apoiada pela associação de alelos HLA classe I com a expansão de células T CD8+ oligoclonais (FITZGERALD; WINCHESTER, 2014). A expressão de IFN-alfa pelas células dendríticas plasmocitóides ativa células dendríticas dérmicas, o que desencadeia diferenciação de células Th1 e células Th17 nos linfonodos drenantes. Esses linfócitos retornam à derme e orquestram a resposta inflamatória imunomediada. (LOWES et al., 2014). Com isso, fatores genéticos, ambientais ou ambos podem desencadear artrite.

### Epidemiologia

Quanto à prevalência, estima-se 30 - 100 casos de AP para cada 10.000 pessoas nos Estados Unidos. A AP é incomum nos asiáticos e nos negros e a razão entre homens e mulheres é de 1:1.

## Quadro Clínico

A manifestação da psoríase precede a AP em cerca de 10 anos, embora, em 15% dos doentes, artrite e psoríase ocorram simultaneamente ou AP precede a doença cutânea. (RITCHLIN et al., 2017). A maioria dos paciente desenvolve AP na quarta década de vida.

A AP é uma doença heterogênea. Foram descritos cinco subtipos de AP: oligoarticular, que acomete quatro ou menos articulações e usualmente de forma assimétrica; poliarticular, que afeta cinco ou mais articulações, com acometimento simétrico e que se assemelha à artrite reumatoide; distal, que atinge as articulações interfalangeanas distais nas mãos ou pés ou ambos e geralmente ocorre com outros subtipos; artrite mutilante, um subtipo deformante e destrutivo; subtipo axial ou espondiloartrite primária, que afeta a coluna vertebral e as articulações sacroilíacas. (MOLL; WRIGHT, 1973).

Outras manifestações de AP são a dactilite, descrita em 40-50% dos doentes, que ocorre frequentemente no quarto e no quinto pododáctilos, mas também pode acometer os quirodáctilos. Quando presente, a dactilite costuma se associar à doença severa, caracterizada por poliartrite, erosões ósseas e formação de osso novo. A entesite, por sua vez, é relatada em 30-50% dos pacientes, acometendo, sobremaneira, tendão de Aquiles, fáschia plantar, e ainda resultando em dor em torno da patela e da crista ilíaca, como também epicondilite. (RITCHLIN et al., 2017).

Além das manifestações articulares, deve-se atentar para achados extra articulares, como doença inflamatória intestinal, uveíte, onicólise. (RITCHLIN et al., 2017). Deve-se examinar cuidadosamente a pele do paciente, atentando para áreas frequentemente acometidas pela psoríase, como região inguinal, periumbilical, couro cabeludo, retroauricular e sulco interglúteo.

## Diagnóstico diferencial

Doenças como artrite reumatoide, osteoartrite, lúpus eritematoso sistêmico, gota, pseudogota e outras espondiloartrites fazem diagnóstico diferencial com AP. (RITCHLIN et al., 2017).

## Diagnóstico

Os critérios diagnósticos de artrite psoriásica ainda não foram validados, entretanto, os Critérios de Classificação da Artrite Psoriásica (critérios CASPAR),

publicados em 2006, definem AP visando incluir pacientes em ensaios clínicos e orientar médicos, conforme o Quadro 3. Dessa forma, o diagnóstico de AP está baseado no reconhecimento de achados clínicos e de imagem. Não há biomarcadores específicos. (ANANDARAJAH, 2009). Aproximadamente 25% dos pacientes com AP podem apresentar HLA-B27 positivo e 95% dos doentes possuem testes como FR e anti-peptídios cíclicos citrulinados (Anti-CCP) negativos.

Os achados radiológicos mais característicos da AP são a destruição do osso e da cartilagem associada à formação de osso novo patológico. Perda óssea com erosões excêntricas e redução do espaço articular, periostite, anquilose óssea e entesófitos também são descritos. (POGGENBORG; STERGAARD; TERSLEV, 2015). No esqueleto axial são notadas a sacroileíte unilateral e sindesmófitos verticais e paramarginais.

Quadro 3 – Critérios de classificação para artrite psoriásica (CASPAR)

Critérios de classificação para artrite psoriásica (CASPAR)	
Se doença inflamatória – articulação, êntese ou coluna e pelo menos	3 pontos
Psoríase cutânea atual	2 pontos
História pessoal de psoríase	1 ponto
História familiar de psoríase	1 ponto
Distrofia ungueal	1 ponto
Dactilite atual ou episódio anterior visto	1 ponto
Fator reumatóide negativo	1 ponto
Neoformação óssea justa articular na radiografia de mão e pés	1 ponto

Fonte: VASCONCELOS et al., 2019.

## Tratamento

O tratamento da AP é complexo, devido a heterogeneidade de apresentação da doença e de seu curso, que frequentemente resulta em diagnóstico tardio. Para guiar a terapêutica, deve-se identificar o nível de atividade de doença em cada domínio musculoesquelético (exame das articulações, mobilidade e dor da coluna vertebral, entesite, dactilite) juntamente com a extensão e a gravidade da psoríase. Escores de atividade de psoríase têm sido desenvolvidos, como *Psoriatic Arthritis Disease Activity Score*, *Composite Psoriatic Disease Activity Index* e *Group*

*for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (GRAPPA) e podem auxiliar nas decisões terapêuticas.

O domínio com maior atividade de doença, nos guiará para as escolhas terapêuticas. Comumente, o paciente apresenta envolvimento de vários domínios.

O atual arsenal terapêutico, constituído por DMARDs e imunobiológicos, trouxe grandes avanços para o tratamento não só da doença de pele, como também da doença articular, o que permite aos médicos racionalizar e individualizar o tratamento. O diagnóstico precoce e a instituição de uma terapêutica eficaz são importantes para prevenir os danos estruturais e as deformidades a longo prazo.

Para doentes com apresentação oligoarticular, anti-inflamatórios não esteroidais combinados com injeções intra-articulares podem ser efetivos. (NASH; CLEGG, 2005).

Para pacientes com sintomas severos, DMARDs são habitualmente prescritas como tratamento inicial.

Dentre os DMARDs, alguma eficácia é atribuída ao metotrexato e a ciclosporina no tratamento de AP. Porém, apenas a leflunomida teve sua eficácia comprovada em estudos duplo-cegos e controlados por placebo. (KJ 1. et al., 2004). Atualmente, a leflunomida é recomendada no tratamento de artrite periférica, mas não para psoríase. Estudou-se, ainda, em ensaios randomizados, os benefícios da sulfassalazina no tratamento de AP. Porém, esses estudos não demonstraram eficiência consistente dessa droga. (CLEGG et al., 1996).

O apremilaste, um inibidor da fosfodiesterase, foi recentemente incorporado ao arsenal terapêutico da AP, como um DMARD *targeted*. O uso dessa droga resultou numa melhoria moderada dos sintomas articulares e cutâneos, embora a resposta ao tratamento tenha ocorrido em um maior intervalo de tempo, quando comparado às respostas alcançadas pelos inibidores do TNF ou IL-17. A principal vantagem do apremilast é o seu bom perfil de segurança. (EDWARDS, 2016).

Com os imunobiológicos, o tratamento da AP que, tradicionalmente, visava apenas a redução da dor e da rigidez, agora, objetiva a remissão da atividade de doença articular e cutânea. (BOSCH et al., 2018).

Os agentes anti-TNF (etanercepte, adalimumabe, golimumabe, certolizumabe e infliximabe) são efetivos para entesites, dactilite e doença axial (com base em dados de estudos com EA). Tais agentes atuam na supressão de doença de pele e articular e retardam a progressão radiográfica.

Outros agentes como ustekinumabe, direcionado contra a subunidade compartilhada da IL-12 e da IL-23 é eficaz no tratamento da psoríase da AP, embora os resultados na doença de pele sejam mais animadores do que nas articulações. O secukinumabe e o brodalumabe, agentes que bloqueiam a IL-17 e o receptor de IL-17, respectivamente, são eficazes no tratamento de AP e foi evidenciada melhora do quadro musculoesquelético e de pele. Todavia, os ensaios com brodalumabe foram suspensos devido preocupações com segurança. Outro agente que age bloqueando a IL-17, ixekizumabe, mostrou eficácia em estudos fase 3 e foi recentemente aprovado para tratamento de AP. (RITCHLIN et al., 2017). O abatacepte, um agente que tem como alvo as moléculas coestimulatórias CD80 e CD86, é moderadamente eficaz no tratamento do quadro articular. (MEASE et al., 2011). O tofacitinibe, de uso oral, inibidor da sinalização através de JAK3 e JAK1, é uma das drogas mais recentes liberadas para o tratamento de AP. (MEASE et al., 2017).

### **1.3 Artrite Reativa (ARe)**

#### **Conceito**

A ARe é uma entidade clínica que se manifesta semanas após infecções gastrointestinais ou genitourinárias. Classicamente, a ARe é caracterizada pela tríade artrite, uretrite e conjuntivite. Durante muitos anos, foi utilizado o epônimo Síndrome de Reiter, em referência a Hans Reiter, primeiro estudioso a descrever essa síndrome. Em 2007, o uso de tal termo passou a ser desaconselhado, devido aos crimes praticados por Hans Reiter durante a Segunda Guerra Mundial. (CHEETI; RAMPHUL, 2018).

#### **Epidemiologia**

Os dados epidemiológicos disponíveis apontam que a ARe é uma doença relativamente rara e de distribuição universal, cuja incidência estimada é de 0,6 a 27 casos a cada 100.000 pessoas. Além disso, a maioria dos indivíduos acometidos é do sexo masculino e encontra-se na segunda ou terceira década de vida. (KAUTIAINEN et al., 2018).

## **Fisiopatologia**

A ARe é uma doença imuno-mediada e que tem como desencadeante uma infecção recente. Várias bactérias estão associadas ao desenvolvimento de ARe, tais como *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Clostridium*, *Ureaplasma urealyticum* e *Neisseria gonorrhoeae*.

Recentemente, vários estudos têm encontrado associação entre o microbioma intestinal e o desenvolvimento de espondiloartropatias. O equilíbrio do microbioma intestinal é mantido às custas da camada de células epiteliais, lâmina própria (onde se localizam as células B, células T, macrófagos, monócitos, neutrófilos, células dendríticas) e tecido linfóide associado à mucosa. Quando esse equilíbrio é interrompido, situação denominada disbiose, bactérias patogênicas podem transpor essas barreiras celulares, ganhar a circulação e alcançar as articulações (CATRINA, 2016); (ERICSSON, 2014); (IRAHETA et al., 2018).

Quando as citadas bactérias atingem as articulações, seja na sua forma completa ou em fragmentos, antígenos bacterianos como lipopolissacarídeos e ácidos nucleicos, ativam linfócitos T citotóxicos, os quais, por sua vez, causam inflamação da sinóvia articular e de outros tecidos.

A relação entre o complexo de histocompatibilidade principal (MHC) em espondiloartropatias, como HLA-B27, principalmente na EA, como também na ARe é bem aceita. (IRAHETA et al., 2018). Acredita-se que o HLA B-27 apresente peptídeos bacterianos artritogênicos às células T, estimulando uma resposta autoimune (mimetismo molecular), ou ainda que as células HLA-B27 podem atuar como autoantígenos, que são considerados alvos pelo sistema imunológico. A prevalência de HLA-B27 na ARe é estimada em 30-50% (CHEETI, 2018; IRAHETA et al., 2018). O risco relativo de portadores do HLA-B27 desenvolverem a doença é 25 vezes maior em comparação com aqueles que não apresentam o HLA-B27. (SOUSA et al., 2003).

## **Quadro clínico**

A apresentação clínica da artrite reativa é diversa, variando desde portadores assintomáticos à oligoartrite assimétrica associada ou não às manifestações extra articulares. Quanto às manifestações esqueléticas, pode-se citar oligoartrite de grandes articulações, principalmente membros inferiores, poliartrite leve com dactilite, sacroileíte e entesite. Como manifestações extra articulares, têm-se sintomas: oculares, como conjuntivite, uveíte e irite; cardíacas, como doença aórtica,



arritmias, pericardite; genito-urinárias, como uretrite, cervicite, prostatite, cistite hemorrágica; gastrointestinais, como diarreia; dermatológicas, como rash, balanite circinada, ceratodermia blenorragica, eritema nodoso, úlceras aftosas. (MANASSON et al., 2017); (GARCÍA-KUTZBACH, 2011); (SOUSA et al., 2003).

### **Diagnóstico diferencial**

A doenças como artrite gonocócica, doença de Still, artrite séptica, gota, febre reumática, artrite reumatoide, artrite psoriásica, sífilis secundária e artropatia relacionada à imunização fazem diagnóstico diferencial com artrite reativa. (CHEETI; RAMPHUL, 2018).

### **Diagnóstico**

Até o momento, não há critérios diagnósticos para artrite reativa. O diagnóstico está vinculado à opinião clínica. (AJENE et al., 2013).

### **Tratamento**

Habitualmente, a artrite reativa é considerada uma doença de bom prognóstico, com curso autolimitado, ocorrendo melhora dos sintomas dentro de 3-12 meses. Porém, cerca de 15-30% dos pacientes podem evoluir com artrites e anormalidades a longo prazo. Indivíduos que possuem HLA-B27 positivo apresentam maior risco de recorrência da artrite reativa. (CHEETI; RAMPHUL, 2018).

O tratamento da artrite reativa visa ao controle de sintomas e à prevenção de complicações. Na fase aguda das artrites, os AINES são as drogas de escolha. No caso de monoartrite ou oligoartrite, injeções intra-articulares de glicocorticoides são indicadas. A prescrição de glicocorticoides sistêmicos deve ser reservada às poliartrites graves e às manifestações cardíacas e oculares. Caso haja infecção ativa, existe benefício em seu tratamento com antimicrobianos. Caso não seja documentada infecção em curso, há fortes evidências contra o uso de antibioticoterapia de amplo espectro. (IRAHETA et al., 2018).

Para artrites crônicas, DMARDs como a sulfassalazina, metotrexato e azatioprina são úteis, sobretudo após falha no tratamento com AINES. Quanto à terapia biológica, agentes anti-TNFa, como infliximabe e etarnecepte podem ser utilizados, embora mais estudos sejam necessários para elucidar o papel desses agentes no tratamento da ARE. (CHEETI; RAMPHUL, 2018).

## 1.4 Espondilite Anquilosante (EA)

### Conceito

A espondilite anquilosante (EA) é uma causa incomum de lombalgia crônica. Trata-se de uma doença do grupo das espondiloartropatias, caracterizada por dor lombar inflamatória, limitação dos movimentos da coluna lombar, restrição à expansão da caixa torácica e detecção de sacroileíte à radiografia. Além do acometimento do esqueleto axial, a EA também pode causar inflamação de articulações periféricas e entesite.

### Epidemiologia

A proporção de acometimento de EA entre pacientes do sexo masculino e feminino anteriormente era considerada de 10:1, porém, estudos atuais sugerem que essa diferença de acometimento seja menor entre os gêneros. Estima-se que 0,9 - 1,4% da população adulta norte-americana seja portadora de EA. (TAUROG; CHHABRA; COLBERT, 2016). Além disso, a maioria desses pacientes são adultos jovens, apresentando idade menor que 45 anos. (VAN DER HEIJDE, D et al., 2016).

### Fisiopatologia

O antígeno de superfície classe I HLA-B27 está presente em menos de 89% dos pacientes com EA e também se associada às outras espondiloartropatias. (VAN DER HEIJDE, D et al., 2017). O risco absoluto de espondiloartrite em pessoas com positividade HLA-B27 é estimado ser de 2 a 10%. Habitualmente, o HLA-B27 se liga aos peptídeos antigênicos a ser apresentados para células T citotóxicas. Até o momento, não se compreende detalhadamente os mecanismos onde essa molécula desencadeia o processo inflamatório e autoimune que resulta na EA. (TAUROG; CHHABRA; COLBERT, 2016). Entretanto, segundo Taurog, Chhabra e Colbert (2016) existe a hipótese que o HLA-B27 possa participar de alterações nas células apresentadoras de antígeno, o que resulta na ativação de processos inflamatórios, liberação de citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-17 e IL-22 e, conseqüentemente, prejuízos ao esqueleto axial - destruição óssea e osteoproliferação, no caso, formação de sindesmófitos. (MAHMOOD; HELLIWELL, 2017).

## **Quadro clínico**

A dor lombar inflamatória é relatada por 70-80% dos pacientes com EA. (TAUROG; CHHABRA; COLBERT, 2016). Artrite de articulações periféricas (grandes articulações dos joelhos, quadris e ombros), dactilite e entesite também são descritas e, em alguns pacientes, podem ser as manifestações mais exuberantes, com envolvimento axial mínimo ou ausente. (RYALL; HELLIWEL, 1998). A uveíte anterior aguda pode acometer 30-40% dos doentes. (TAUROG; CHHABRA; COLBERT, 2016). Outra manifestação comum é a osteoporose da coluna vertebral. A presença dessa condição associada à formação de sindesmófitos, aumenta o risco de fraturas de coluna vertebral nesses indivíduos. (DAVEY-RANASINGHE, 2013). A progressão da EA pode cursar com fusão completa do esqueleto axial, conhecida como “coluna em bambu” e, com isso, perda da mobilidade da coluna vertebral. (MAHMOOD; HELLIWELL, 2017).

Os sintomas constitucionais, como fadiga e febre, também podem ser notados.

## **Diagnóstico**

Os pacientes que apresentam queixa de lombalgia inflamatória, insidiosa, por mais de três meses, com idade menor que 45 anos, rigidez matinal maior que 30 minutos, que melhora com exercício físico, piora com o repouso, causa despertar noturno e cursa com dor alternada em nádegas, devem realizar radiografia de articulações sacroilíacas para documentação de EA. (TAUROG; CHHABRA; COLBERT, 2016). Todavia, caso a radiografia realizada não apresente alterações ou se o paciente não apresentar os critérios clínicos citados, a ressonância magnética (RM) deve ser realizada, visando a identificação de sacroileíte ativa. (RUDWALEIT et al., 2009). A pesquisa do HLA-B27 pode ser realizada para auxílio diagnóstico.

A radiografia simples das articulações sacroilíacas na EA pode mostrar os seguintes achados: presença de erosões, redução do espaço articular, fusão das articulações, osteopenia. (MCVEIGH; CAIRNS, 2006). Em casos avançados, essas articulações podem estar completamente fundidas. A sacroileíte pode ser graduada radiograficamente de 1 a 4, de acordo com os critérios modificados de Nova York. É necessário salientar que, nas fases iniciais da EA, as radiografias das articulações sacroilíacas podem não apresentar alterações. (TAUROG; CHHABRA; COLBERT,

2016). Nessas situações, a RM deve ser solicitada para elucidação diagnóstica. (VAN DER HEIJDE, D et al., 2016).

Quadro 4 - Critérios de New York modificados (1994) para classificação de um paciente com espondilite anquilosante

<b>Quadro 4. Critérios de New York modificados (1994) para classificação de um paciente com espondilite anquilosante</b>
<b>Critérios clínicos</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lombalgia inflamatória &gt; 3 meses, melhora com o exercício e não alivia com o repouso</li> <li>2. Expansão torácica reduzida</li> <li>3. Limitação do movimento lombar nos planos sagital e frontal</li> </ol>
<b>Critérios radiológicos</b>
Sacroileíte bilateral grau 2-4 ou sacroileíte unilateral grau 3-4

Fonte: VASCONCELOS et al., 2019.

## Tratamento

O tratamento da EA consiste em uma abordagem multidisciplinar. (MAHMOOD; HELLIWELL, 2017). Os objetivos da terapêutica são minimizar sintomas, melhorar a flexibilidade da coluna vertebral, manter a postura normal, reduzir as limitações funcionais, preservar a capacidade de trabalhar e reduzir as complicações associadas à doença, como fraturas e deformidades da coluna vertebral. (TAUROG; CHHABRA; COLBERT, 2016). O encaminhamento para fisioterapia é importante.

O tratamento farmacológico de primeira linha inclui anti-inflamatórios não hormonais (AINES). Os inibidores da ciclooxigenase 2 podem ser utilizados. Deve-se atentar para os possíveis efeitos colaterais relacionados ao uso prolongado de AINES, como hemorragia digestiva, hipertensão e insuficiência renal. Nenhum AINE específico é preferido em termos de eficácia.

O metotrexato e a leflunomida, até o momento, não são rotineiramente recomendadas na EA, pois ainda não está documentado o benefício no seu uso segundo Van Der Heijde et al. (2016) e Heijde et al. (2017), enquanto que há evidências que a sulfassalazina (SSZ) pode ser prescrita para pacientes com queixa de artrite periférica e de rigidez matinal (MAHMOOD; HELLIWELL, 2017).

Se os pacientes tiverem uma atividade persistentemente alta da doença, a despeito das terapêuticas citadas, deve-se utilizar os imunobiológicos, inicialmente, os agentes anti-TNF, a exemplo de infliximabe, etanercepte, adalimumabe, golimumabe e certolizumabe. Estima-se que até 60% dos pacientes têm uma boa resposta a esses agentes. (TAUROG; CHHABRA; COLBERT, 2016).

Antes de iniciar o tratamento com imunobiológico, deve-se afastar a hipótese de infecção ativa ou de um alto risco de infecção, além de insuficiência cardíaca avançada, lúpus eritematoso sistêmico ou câncer. Essas condições são contraindicações ao tratamento com inibidores de TNF. Além disso, deve ser pesquisada a Tuberculose Latente ou ativa. (TAUROG; CHHABRA; COLBERT, 2016).

O imunobiológico secukinumabe, anticorpo monoclonal contra IL-17, foi recentemente aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento de EA. Estudo recente de fase 3 demonstrou essa terapêutica para pacientes que faziam uso de anti-TNF e evoluíam com resposta inadequada ou efeitos colaterais intoleráveis. (BAETEN et al., 2015).

Os pacientes portadores de deformidades graves ou que apresentam dor refratária podem precisar de procedimentos de correção vertebral e artroplastia total do quadril. (MAHMOOD; HELLIWELL, 2017).

## **1.5 Doença inflamatória intestinal (artrite enteropática)**

### **Conceito**

A doença inflamatória intestinal (DII), segundo Karreman et al. (2016), é uma doença inflamatória crônica comum do trato gastrointestinal, representada pela Doença de Crohn (DC) e pela retocolite ulcerativa (RCU), cursa com diversas manifestações extra intestinais, dentre as quais, as mais comuns são as manifestações musculoesqueléticas. (BOURIKAS, 2009).

### **Epidemiologia**

A prevalência global de espondiloartropatias em pacientes com DII foi relatada entre 17-39%. (GIONCHETTI; CALABRESE; RIZZELLO, 2015). Essa ampla variação é parcialmente explicada por diferenças na duração da DII, distribuição por idade e sexo, e regiões geográficas pesquisadas. (OSSUM et al., 2018). Os dados

acerca da prevalência de espondiloartropatias na DC e na RCU são conflitantes. Enquanto alguns estudos afirmam que não há diferença de acometimento entre as duas variantes da DII pelas espondiloartrites, outros descrevem uma maior prevalência nos pacientes com DC. (RODRIGUEZ et al., 2008).

### **Fisiopatologia**

Acredita-se que, do ponto de vista fisiopatológico, a DII pode compartilhar gatilhos ambientais, susceptibilidades genéticas, ou alterações na homeostase imune com artrite inflamatória. (MALATY; LO; HOU, 2017).

### **Quadro Clínico**

Os sintomas musculoesqueléticos nas DII estão frequentemente associados ao acometimento colônico. Pode ser notada artrite periférica, artrite do esqueleto axial (articulações sacroilíacas, quadril, ombros) e as manifestações periarticulares, como entesite, dactilite e tendinite. Frequentemente, a presença dos sintomas articulares se correlaciona com a atividade da doença intestinal. (BOURIKAS, 2009).

A artrite periférica associada à DII ocorre em 5-20% dos doentes e costuma ser mais frequente no RCU com acometimento colônico extenso ou na DC com inflamação dos cólons mais intensa que do intestino delgado. Nessas artrites, o FR costuma ser negativo. Trata-se de artrite não erosiva e não deformante e pode ser classificada em dois tipos: tipo 1, pauciarticular, clássica, artropatia que afeta menos de 5 articulações, autolimitada, com exacerbações que duram 10 semanas, fortemente associada ao eritema nodoso e à uveíte, e cuja manifestação costuma se associar à agudização da doença intestinal; tipo 2, poliarticular, atinge 5 ou mais articulações, os sintomas geralmente persistem por meses a anos, muitas vezes se associa à uveíte e sua evolução não guarda correlação com atividade de DII. (PALM et al., 2001; KARREMAN et al., 2016).

O envolvimento axial é geralmente mais comum em DC (5-22% dos pacientes) do que na RCU (2- 6% dos pacientes). Durante o curso da DII, tais sintomas frequentemente precedem a doença intestinal por vários anos segundo Palm et al. (2001), embora, geralmente é após o diagnóstico de DII, que é notado o acometimento articular nesses pacientes. (MALATY; LO; HOU, 2017).

## Diagnóstico

A espondilite anquilosante afeta cerca de 6,8% dos pacientes com DII. (STOLWIJK et al., 2015). Descreve-se que 14-20% dos pacientes com DII podem apresentar sinais de sacroileíte à RM, embora mantenham-se assintomáticos. (PALM et al., 2001).

Nos pacientes com espondiloartropatias e DII, é de suma importância a identificação precoce dessas patologias, visto que o diagnóstico tardio está associado à pior evolução clínica e à resposta insatisfatória ao tratamento. (SORRENTINO, 2016; CLAUDEPIERRE, 2014). Deve-se atentar para o diagnóstico diferencial com outras doenças como AR, osteoartrite, doença de Lyme, artrite séptica, artrite gonocócica, gota, pseudogota e doença de Behçet.

Até o momento, não há exame laboratorial que possa ser usado para diagnóstico ou monitoramento da atividade de artrite relacionada à DII. Um resultado normal de VHS não exclui a doença ativa. A presença de HLA-B27 em pacientes com espondiloartropatias relacionadas à DII varia entre 20-40%. (BOURIKAS, 2009).

## Tratamento

O controle da atividade da DII representa a base do tratamento das manifestações articulares. (BOURIKAS, 2009). O tratamento inicial das espondiloartropatias, como a EA, está baseado no uso de AINES. Porém, quando as espondiloartropatias se associam às DII, essa classe de drogas não é recomendada pela possibilidade de exacerbação dos sintomas gastrointestinais. (TAKEUCHI et al., 2006).

A sulfassalazina tem sido recomendada para tratamento de artrites periféricas associadas à DII. Não se observou benefício no seu uso na doença axial do paciente com DII. (CLEGG; REDA; ABDELLATIF, 1999).

Atualmente, os agentes anti-TNF $\alpha$ , como infliximabe e adalimumabe têm sido indicados para tratamento de DII e espondiloartropatias, incluindo acometimento axial. (BARRIE; REGUEIRO, 2007).

## 1.6 Artrite Reumatoide

### Conceito

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, crônica, inflamatória, cuja principal característica é a inflamação das articulações, embora outros órgãos também possam estar comprometidos. (BÉRTOLO et al., 2007).

### Epidemiologia

Essa doença tem alta prevalência, principalmente em pacientes do sexo feminino por volta dos 50 anos. No Brasil, um estudo de 2004 mostrou prevalência de 0,46%, ou seja, quase um milhão de pessoas com essa doença. A doença pode progredir com deformidades ósseas e importante incapacidade funcional. (MOTA et al., 2011).

### Etiologia e Fisiopatologia

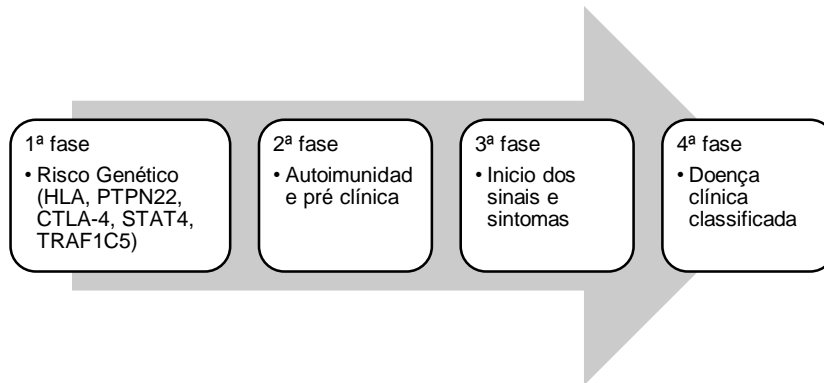
A artrite reumatoide surge através de 3 contextos: auto imunidade, fatores ambientais e genética; causando inflamação e hiperplasia da sinóvia, além de distúrbios cardiovasculares, pulmonares, esqueléticos e psicológicos.

A genética é de fundamental importância. Existe uma taxa de concordância de 15 a 30% entre gêmeos monozigóticos e 5% entre gêmeos dizigóticos. Além disso, existe uma associação muito estabelecida com o locus do antígeno leucocitário humano (HLA) - DRB1 que foi confirmada em pacientes que são positivos para Fator reumatoide ou Anti-CCP (anticorpos anti proteínas citrulinadas). (JENKINS et al., 2011; VASCONCELOS, 2019). Há uma predisposição desses indivíduos quanto à resposta imune, apresentando: seleção de repertório de células T, alteração da afinidade peptídica, mimetismo molecular do epítipo compartilhado por proteínas microbianas, aumento da senescência das células T induzida por moléculas compartilhadas de HLA contendo epítipo e uma possível sinalização proinflamatória. Isso provoca uma promoção de respostas imunes adaptativas autorreativas. Existem alguns estudos que relatam a influência de alguns vírus no desenvolvimento da artrite reumatoide, como por exemplo: vírus Epstein Barr (EBV). (JENKINS et al., 2011).

A história natural da artrite reumatoide é dividida em 4 fases:



Figura 1 - Fluxograma da história atual da artrite reumatoide



Fonte: Hochberg et al., 2015.

Entre as fase 1 e 2 observa-se a interferência de infecções, tabagismo, hormônios e estresse. Da fase 2 para a 3 observamos a presença de marcadores inflamatórios, fator reumatoide e anti – CCP. (HOCHBERG et al., 2015).

A disbiose e o tabagismo podem desencadear uma periodontite (*Porphyromonas gingivalis* - bactéria gram negativa) ou inflamação a nível de alvéolos pulmonares respectivamente. Na gengiva ou no pulmão ocorrerá a citrulinização (transformação da arginina em citrulina, através da enzima peptidil arginina deiminase (PAD). Daí ocorre a formação dos antígenos citrulinados que passam por um processo de modificação de tradução. Alguns artigos referem a presença, também, de disbiose gastrointestinal e genitourinária. A partir daí iniciará a resposta auto-imune, com uma redução da tolerância imunológica, com a presença de anticorpos e outras células auto-ímmunes na circulação sanguínea que irão para os ossos, linfonodos e baço. (HOCHBERG et al., 2015; JENKINS et al., 2011).

Foi demonstrado que específicas infecções por *Epstein–Barr virus*, *cyto-megalovirus*, *proteus species*, and *Escherichia coli* (gastrointestinais e urogenitárias), hipoteticamente associadas às mudanças no microbioma intestinal poderiam aumentar o risco de AR. (JENKINS et al., 2011; VASCONCELOS, 2019).

As células dendríticas são ativadas pela presença dos antígenos (proteínas citrulinadas modificadas). Haverá também ativação das células Th1, Th17 e linfócitos B. Ocorrerá a liberação de IL-6, TNF, INF alfa. Essas quimiocinas nos ossos ativarão os osteoclastos através do RANK, provocando degeneração óssea; ativação de metaloproteinasas, provocando a deposição de fibroblastos/ sinoviócitos; ativação dos neutrófilos, ocorrendo a liberação de prostaglandinas e espécies reativas de oxigênio; mastócitos, com liberação de aminas vasoativas e metabólitos do ácido

aracônico, causando inflamação dos vasos sanguíneos. Essa interface ocorre do linfonodo para o vaso sanguíneo através da angiogênese e linfangiogênese. (JENKINS et al., 2011; VASCONCELOS, 2019).

Dessa forma, outros órgãos poderão ser atingidos: no fígado ocorrerá uma resposta de inflamação aguda, causando aumento da resistência insulínica; desequilíbrio na produção de lipídios, ocasionando uma deposição maior de LDL nos vasos sanguíneos, colaborando para infarto agudo do miocárdio. O TNF e o IL-6 provocam uma diminuição da tolerância a nível de sistema nervoso central, provocando muitas vezes depressão. (JENKINS et al., 2011).

A importância de se conhecer a fisiopatologia está no fato de que o tratamento da artrite reumatoide será direcionado, de acordo com as interleucinas mais ativas nessa doença. Quando se conhece bem a fisiopatologia da artrite reumatoide fica mais fácil propor um tratamento direcionado e específico.

### **Quadro clínico**

Essa doença causa inflamação nas pequenas e grandes articulações, causando, muitas vezes, deformidades (pescoço de cisne, dedo em “botoeira”, alargamento de punhos, atrofia de músculos interósseos, polegar em “Z”), levando à incapacidade funcional. (MOTA et al., 2011). Nas imagens de raio-x podemos observar além das deformidades, presença de erosões ósseas, esclerose do osso subcondral e cistos subcondrais.

Figura 2 - Sequela de AR: deformidade em pescoço de cisne e “botoeira”



Fonte: (FIRESTEIN et al., 2013).

Figura 3 - Rx de mão esquerda de um paciente com artrite reumatoide, apresentando erosões e cistos subcondrais em ossos do carpo



Fonte: (HOCHBERG et al.,2015).

Além disso, nessa comorbidade temos ainda acometimento de outros órgãos, como por exemplo: coração, pulmão, vasos sanguíneos e ossos. Os indivíduos portadores de artrite reumatoide possuem mortalidade maior do que indivíduos hígidos.

### **Diagnóstico**

O diagnóstico da AR é realizado com anamnese, exame físico e exames complementares. Não se deve diagnosticar apenas com exames laboratoriais.

Os critérios ACR/EULAR (pontuação de pelo menos 6 em 10) devem estar presentes em pacientes com sinovite clínica em pelo menos uma articulação, que não seja justificada por outra causa. No quadro 5, apresentam-se os critérios classificatórios para AR, de acordo com ACR/ EULAR. (ALETAHA et al., 2010).

### Quadro 5 - Critérios Classificatórios para Artrite Reumatoide (2010 ACR/ EULAR)

**1. Envolvimento articular, excluídas as articulações IFT distais de mãos e pés, primeiras MTF e primeiras carpometacárpicas (0-5):**

- 1 articulação grande (ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos): 0
- 2 a 10 articulações grandes (ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos): 1
- 1 a 3 articulações pequenas (articulações MCF, 1ª IFT, IFT proximais, 2ª a 5ª MTF e punhos): 2
- 4 a 10 articulações pequenas (articulações MCF, 1ª TF, TF proximais, 2ª a 5ª MTF e punhos): 3
- mais de 10 articulações (pelo menos uma pequena articulação e grandes articulações temporomandibulares, esternoclaviculares e acromioclaviculares): 5

**2. Sorologia (0-3):**

- FR e anti-CCP negativos: 0
- FR ou anti-CCP positivos em baixos títulos (até 3 vezes o limite superior da normalidade): 2
- FR ou anti-CCP positivos em altos títulos (3 vezes acima do limite superior da normalidade): 3

**3. Duração dos sintomas (0-1):**

- menos de 6 semanas: 0 - igual ou superior a 6 semanas: 1

**4. Reagentes de fase aguda (0-1):**

- proteína C reativa e velocidade de sedimentação globular normais: 0
- proteína C reativa ou velocidade de sedimentação globular alteradas: 1

Fonte: ALETAHA et al., 2010.

De acordo com Mota et al. (2011) a titulação de FR (sensibilidade de 75% e especificidade de 85%) e anti-CCP (sensibilidade de 75% e especificidade de 95%) tem tanto importância diagnóstica como prognóstica. Recomenda-se a solicitação de anti-CCP apenas para casos em que o FR seja negativo ou quando haja dúvida diagnóstica. Outros fatores associados ao prognóstico estão citados no quadro 6.

Quadro 6 - Características associadas à maior progressão radiográfica e pior prognóstico em pacientes com artrite reumatoide

Sexo feminino
Tabagismo
Baixo nível socioeconômico
Início da doença em idade mais precoce
Fator reumatóide e/ou anti-CCP em títulos elevados
Provas inflamatórias (velocidade de hemossedimentação e/ou proteína C reativa) persistentemente elevadas
Grande número de articulações edemaciadas
Presença de manifestações extra-articulares
Atividade da doença elevada aferida por índices objetivos de atividade da doença como DAS28 e suas variações, CDAI e SDAI
Presença de erosões precocemente na evolução da doença
Epítipo compartilhado

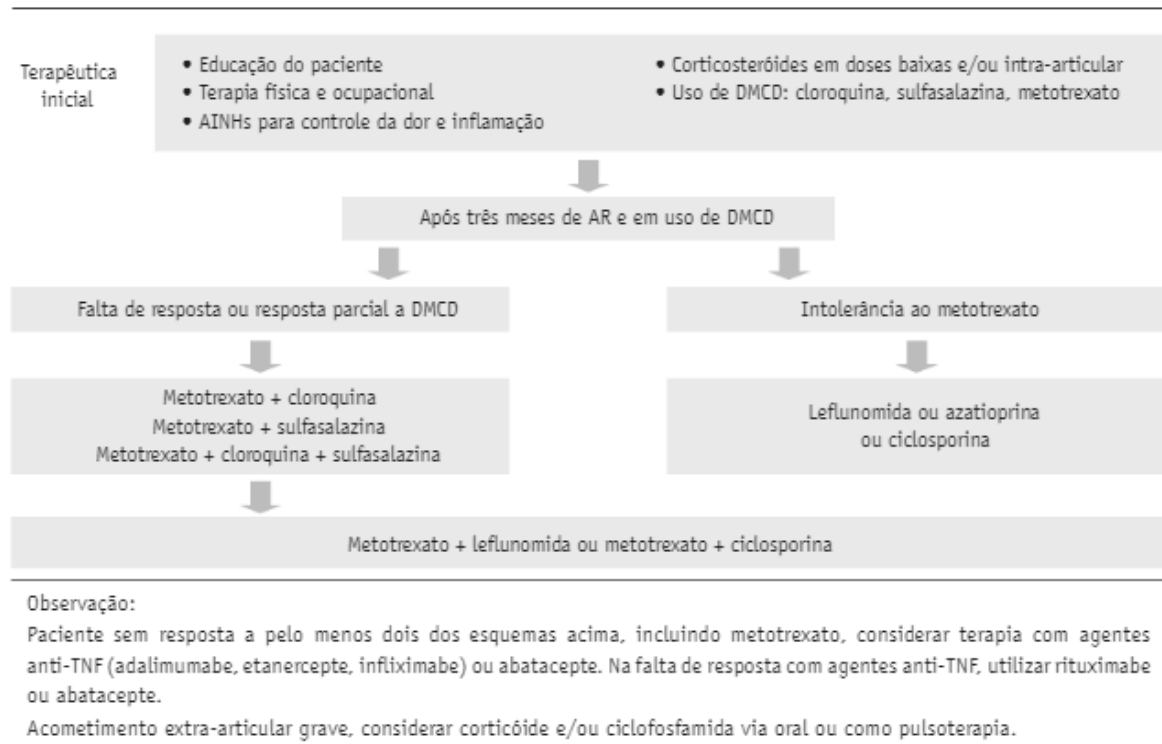
Anti-CCP: Anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos; DAS28: índice de atividade de doença (28 articulações); SDAI: índice simplificado de atividade de doença; CDAI: índice clínico de atividade de doença.

Fonte: Mota et al., 2011.

## Tratamento

A estratégia de tratamento se pauta no uso de medicamentos modificadores de curso de doença (DMCD), além do controle da dor e do uso de recursos não farmacológicos como fisioterapia para controle da inflamação e da incapacidade funcional. A primeira linha de tratamento farmacológico inclui o uso de DMCD sintéticos como metotrexato (MTX), leflunomida, hidroxicloroquina ou sulfassalazina. Em geral, esses medicamentos são associados ao uso de doses baixas de corticoides orais. Após falha em, pelo menos, dois esquemas de tratamentos com essas DMCD, podendo ser em monoterapia ou em terapia combinada, os pacientes são elegíveis para iniciar uso de DMCD biológico, representados pelos imunobiológicos anti-TNF, anti-IL-6, moduladores de co-estimulação e anti-CD20.

Quadro 7- Algoritmo para o tratamento de artrite reumatoide



Fonte: Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide, 2007

## 1.7 Imunobiológicos

O tratamento das doenças reumatológicas, especialmente da artrite reumatoide (AR) e das espondiloartropatias, apresentou importante avanço, no final do século XX, em razão da utilização dos agentes biológicos. Essa classe de drogas também pode ser chamada de imunobiológicos, terapia biológica ou drogas modificadoras do curso de doença biológicas (DMCD-biológicas).

Os agentes biológicos são moléculas complexas cultivadas em células vivas, exigindo processos de produção em várias etapas, tais como cultura em células, purificação, estabilização e empacotamento. (CASADEVALL; FLOSSMANN; HUNT 2017).

A utilização desses agentes em Reumatologia, resultou não apenas na melhoria da qualidade de vida dos pacientes, ao proporcionar controle de sintomas, como também contribuiu com melhores resultados terapêuticos, possibilitando, inclusive, a remissão da atividade de doença. (CRUZ, 2007; MOTA et al., 2014).

Como terapêutica, os imunobiológicos, inicialmente, estavam reservados para casos graves ou refratários às drogas habitualmente usadas. Após uma década de utilização dos agentes biológicos, notou-se o benefício dessas drogas em casos menos graves e, inclusive, em situações especiais, como fases iniciais das doenças. (MOTA et al., 2014).

O progresso nos conhecimentos em Imunologia, permitiu elucidar a participação de citocinas pró-inflamatórias e de outras moléculas na fisiopatologia de doenças reumáticas. Com base nesse conhecimento, houve desenvolvimento dos agentes biológicos que possuem como “alvos” uma ou mais moléculas que participam dos processos pró-inflamatórios.

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) é uma citocina sintetizada por macrófagos em resposta aos processos inflamatórios e que estimula a produção de outras citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina -1 (IL-1). (KAUSHANSKU et al., 1988). No momento, cinco agentes compõem a classe dos antagonistas do TNF- $\alpha$ : o adalimumabe, um anticorpo monoclonal 100% humano; o certolizumabe pegol, um fragmento Fab de um anticorpo anti -TNF humanizado, com alta afinidade ao TNF, conjugado com duas moléculas de polietilenoglicol, com 5-10% de proteína animal; o etanercepte, proteína de fusão formada pelo receptor solúvel do TNF- $\alpha$  associado à região Fc da IgG; o golimumabe, anticorpo monoclonal humano; e o infliximabe, um anticorpo monoclonal quimérico, composto 25-30% de proteína animal. (MOTA et al., 2014).

A classe dos bloqueadores da co-estimulação do linfócito T, representada pelo abatacepte, uma proteína de fusão, que é formada pelo domínio extracelular da CLTA-4 humana e a porção Fc modificada da IgG1 humana. Esse agente biológico age interferindo na ativação de linfócitos T, ao ligar-se ao CD86 e ao CD80 e, com isso, bloquear a interação deles com o receptor de co-estimulação CD28. (KREMER, 2005).

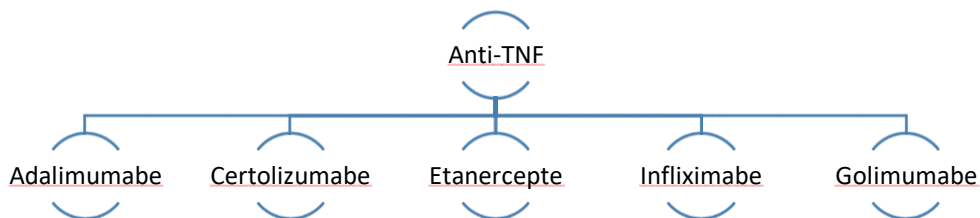
O agente depletor de linfócitos B, rituximabe, anticorpo monoclonal voltado contra os linfócitos CD20+ foi, primeiramente, liberado no Brasil para tratamento de linfomas não Hodgkin com presença de células B CD20+. Posteriormente, foi autorizado para o tratamento de AR, associado ao metotrexato, nos pacientes que não apresentaram resposta ao uso dos anti-TNF. (COHEN et al., 2006).

O tocilizumabe, anticorpo monoclonal humanizado recombinante, direcionado contra o receptor de IL-6, age bloqueando a transdução de sinal dessa

citocina pró-inflamatória. Esse agente é classificado como bloqueador do receptor de IL-6. (KEYSTONE et al., 2014).

Atualmente, há cinco anti-TNF disponíveis para uso comercial no Brasil, com aprovação pela ANVISA e ainda aprovados para uso pelo SUS. São eles: adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe, além, de um anti-IL-6 (tocilizumabe), um inibidor de coestimulação (abatacepte) e um anti-CD20 (rituximabe). (MOTA et al., 2013).

Figura 4 - Classificação de Anti -TNFs



Fonte: elaborada pela autora.

No Ceará, todos eles estão disponíveis para uso no SUS e há três serviços de dispensação desses medicamentos na cidade de Fortaleza, sendo eles, Hospital Walter Cantídio, Hospital Geral de Fortaleza e Hospital Geral Dr. Cesar Cals. Em adição, há serviço privado que atende parte do público de pacientes de saúde suplementar, como a Integrare Terapêutica.

O uso de imunobiológicos representa uma modulação da resposta imunológica, considerando-se que esses pacientes com doença autoimune apresentam hipersensibilidade a antígenos próprios, resultando em inflamação crônica. No contexto da AR, essa inflamação predomina em articulações periféricas, mas pode acometer outros órgãos como pleuras, pulmões, nervos e vasos periféricos. (MOTA et al., 2013) .

O uso de medicamentos que modulam o sistema imunológico resulta, invariavelmente, em maior risco para o desenvolvimento de infecções.

Particularmente, as infecções de aparelho respiratório são mais frequentes nesses pacientes. Além disso, a ocorrência de infecções oportunistas também é maior



para esses pacientes. Em relação às infecções em geral, a taxa de ocorrência esperada com o uso de imunobiológicos é de cerca de 5/100 pacientes-ano. Dentro desse universo de infecções em usuários de imunobiológicos, merece especial destaque o aumento na incidência de Tuberculose . Esse achado é, particularmente, relevante para aqueles que usam anti-TNF, sendo a reativação de Tuberculose Latente a principal infecção oportunista nesses pacientes. (SILVA et al., 2010; TITTON, 2014).

Esse aumento na incidência de infecções está relacionado à imunossupressão produzida pelos imunobiológicos e o uso de anti-TNF inibe, de forma mais específica, a resposta imunológica celular Th1, comprometendo a manutenção de granulomas produzidos como resposta a infecções latentes pelo *Mycobacterium tuberculosis*. (MENDONÇA; OLIVEIRA; LOUZADA JUNIOR, 2014; MOTA et al., 2015).

## 1.8 Tuberculose

### Conceito

Tuberculose (TB) é a doença infecciosa que mais mata no mundo, superando as mortes causadas pelo HIV/Aids (BRASIL, 2019; BRASIL, 2018). A TB pode ser causada por qualquer uma das sete espécies que integram o complexo *Mycobacterium*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae*. (BRASIL, 2019). Entretanto, essa doença é causada principalmente pelo *Mycobacterium tuberculosis*, onde afeta comumente os pulmões (TB pulmonar) e também outros sítios (TB extrapulmonar). (WHO, 2018).

O *M tuberculosis* é um bacilo aeróbico fino, ligeiramente curvo e mede de 0,5 a 3 µm, neutro na coloração de Gram, porém quando corado torna-se álcool ácido resistente (BAAR). (LONGO et al., 2013; BRASIL, 2019).

### Epidemiologia

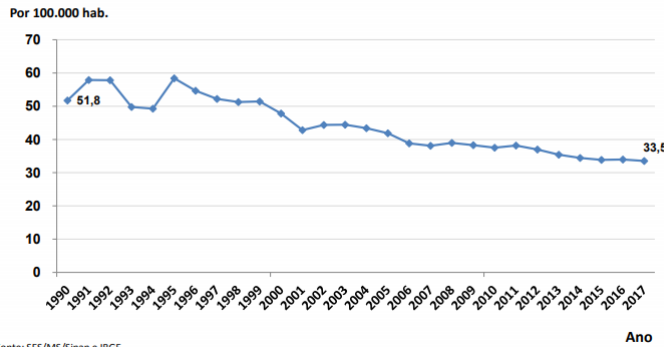
Estima-se que em 2016 houve aproximadamente 10,4 milhões de casos no mundo. No Brasil, entre os anos de 2016 e 2017, houve cerca de 69 mil casos novos de TB diagnosticados. De acordo com a nova classificação da OMS 2016-2020, o Brasil ocupa a 20ª posição na lista dos 30 países prioritários para TB. No ano de 2016,

houve cerca de 4,5 mil mortes por Tuberculose , sendo a 4ª causa de mortes por doenças infecciosas. (BRASIL, 2019; BRASIL, 2018).

Os adultos são os mais acometidos pela doença, chegando a cerca de 90% dos casos, ocorrendo mais em homens do que mulheres (2:1). (WHO, 2018).

Gráfico 1 - Coeficiente de incidência de Tuberculose no Brasil de 1990 a 2017

**Coeficiente de incidência de tuberculose. Brasil, 1990 a 2017\***

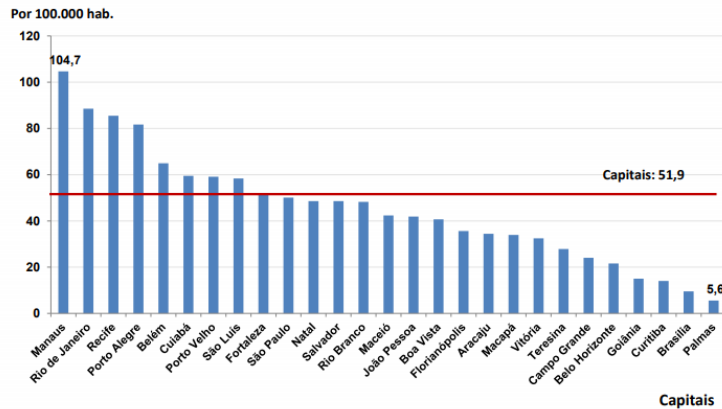


Fonte: SES/MS/Sinan e IBGE.  
\* Dados preliminares sujeitos a revisão

Fonte: SES/MS/ Sinan e IBGE.

Gráfico 2 - Coeficiente de incidência de Tuberculose por capitais no Brasil em 2017

**Coeficiente de incidência de tuberculose por capitais. Brasil, 2017\***



Fonte: SES/MS/Sinan e IBGE.

Fonte: SES/MS/ Sinan e IBGE.

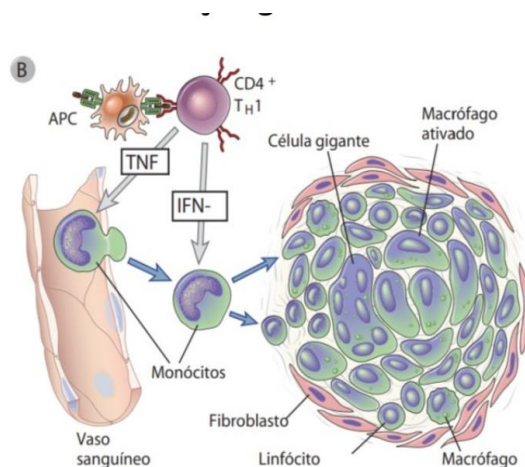
No Ceará, com base nos dados da Secretária de Saúde do Estado do Ceará, entre os anos de 2013 e 2017 ocorreu uma redução nos coeficientes de incidência de 39,4/100 mil habitantes para 38,3/ 100 mil habitantes. Em 2017, foram notificados 3.076 casos de TB no Ceará, dos quais 1.847 foram notificados apenas em Fortaleza, o que representa uma taxa de incidência de 63,8 casos novos por 100

mil habitantes. Isso é considerado um parâmetro elevado com relação à média nacional. (CEARÁ, 2018).

### Etiologia e Fisiopatologia

A TB é transmitida por via respiratória, pela inalação de aerossóis produzidos pela tosse, fala ou espirro de um doente com Tuberculose ativa pulmonar ou laríngea. (BRASIL, 2019; WHO, 2018). Dessa forma, o BAAR alcança os alvéolos e neste local serão fagocitados pelos macrófagos. Alguns desses macrófagos são lisados pelas bactérias. A infecção alastra-se com a evasão dessas bactérias (que foram liberadas pelos macrófagos lisados) para os linfonodos regionais, podendo ocorrer a disseminação da infecção para todo o corpo. Essa fase é assintomática e nela observamos a ação da imunidade inata e adquirida. Após cerca de 2 a 3 semanas, uma reação de hipersensibilidade tardia ocorre com os macrófagos não ativados que possuem os bacilos, formando um granuloma através da resposta ativadora dos macrófagos. (LONGO et al., 2013).

Figura 5 - Fisiopatologia de formação do granuloma



Fonte: (ABBAS et al., 2015).

Apenas 5 a 10% do estimado, 1.700.000.000 pessoas infectadas com *M. Tuberculosis*, desenvolverá a doença da TB durante sua vida. Entretanto, esse risco de desenvolver a doença é consideravelmente maior em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Além disso, aqueles indivíduos com desnutrição, diabetes, consumidores de álcool e tabaco possuem um risco maior de

ter a doença. (WHO, 2018; BRASIL, 2019). Alterações em radiografia de tórax com lesões fibróticas com ou sem nódulos calcificados ou espessamento pleural, pode também ser um fator de risco para TB. (BOMBARDA et al., 2001).

Além disso, existem outros fatores de risco conhecidos, destacando-se os seguintes:

- a) tempo decorrido da infecção ao desenvolvimento de TB ativa (maior risco de adoecimento nos primeiros dois anos após exposição);
- b) a idade menor que dois anos ou maior que 60 anos;
- c) presença de determinadas condições clínicas (doenças e/ou tratamentos imunossupressores). (BRASIL, 2019).

Para alcançar os objetivos da estratégia de redução da morbidade e mortalidade da TB doença, algumas intervenções de saúde para a prevenção são propostas, como por exemplo: tratamento da infecção tuberculosa latente (ILTB) e prevenção da transmissão de *M. tuberculosis*, por meio da vacinação de crianças com a vacina Bacille Calmette-Guérin (BCG), por exemplo. (WHO, 2018).

A ILTB é definida como um estado de resposta imune persistente à *M. tuberculosis* sem evidência clinicamente manifestada de doença ativa da TB. O risco de uma pessoa hígida se infectar é de 30% e isso depende, além dos fatores de risco e alterações imunológicas citados acima, do grau de infectividade do caso índice (quantidade de bacilos eliminados, presença de caverna na radiografia de tórax).

A OMS estima que um quarto da população mundial tenha ILTB. (WHO, 2017). Esses indivíduos não apresentam nenhum sintoma e não transmitem a doença, mas são reconhecidos por testes que detectam a imunidade contra o bacilo, por exemplo o PPD. É fundamental excluir a TB ativa, antes de diagnosticar ILTB por meio da anamnese, do exame clínico e da radiografia de tórax. Cerca de 5% das pessoas não conseguem impedir a multiplicação dos bacilos e adoecem na sequência da primo-infecção. Outros 5%, apesar de bloquearem a infecção nessa fase, adoecem posteriormente por reativação desses bacilos ou em consequência de exposição a uma nova fonte de infecção.

Não há indicação de investigação indiscriminada de ILTB na população em geral. Essa investigação é indicada somente em populações que potencialmente se beneficiarão do tratamento preconizado para ILTB (ver Quadro 8).

## Quadro 8 - Populações com indicação de investigação de ILTB

POPULAÇÕES COM INDICAÇÃO DE INVESTIGAÇÃO DE ILTB
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Contatos (nos últimos dois anos) adultos e crianças de TB pulmonar e laríngea</li> <li>▪ PVHIV com LT CD4+ <math>\geq</math> 350 cel/mm<sup>3</sup></li> <li>▪ Pessoas em uso de inibidores de TNF alfa ou corticosteroides (equivalente a &gt; 15 mg/dia de prednisona por mais de um mês)</li> <li>▪ Pessoas com alterações radiológicas fibróticas sugestivas de sequela de TB</li> <li>▪ Pré-transplante que irão fazer terapia imunossupressora</li> <li>▪ Pessoas com silicose</li> <li>▪ Neoplasia de cabeça e pescoço, linfomas e outras neoplasias hematológicas</li> <li>▪ Neoplasias em terapia imunossupressora</li> <li>▪ Insuficiência renal em diálise</li> <li>▪ Diabetes mellitus</li> <li>▪ Baixo peso (&lt; 85% do peso ideal)</li> <li>▪ Tabagistas (<math>\geq</math> 1 maço por dia)</li> <li>▪ Calcificação isolada (sem fibrose) na radiografia de tórax</li> <li>▪ Profissionais de saúde, pessoas que vivem ou trabalham no sistema prisional ou em instituições de longa permanência</li> </ul>

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2018.

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2018.

De acordo com a OMS, quatro grupos são prioritários para a realização de testes e tratamentos para o LTBI:

- a) Pessoas vivendo com HIV (todos os países);
- b) Crianças menores de 5 anos que são contatos domésticos de casos de TB pulmonar confirmados bacteriologicamente (todos os países);
- c) Pessoas com idade igual ou superior a cinco anos que são contatos domésticos de casos de TB pulmonar (alto rendimento médio e países de alta renda com baixa incidência de TB);
- d) Grupos de risco clínico (alto rendimento médio e países de alta renda com uma baixa incidência de TB);
- e) Pessoas com idade igual ou superior a 5 anos que são contatos domésticos de casos de TB pulmonar confirmados bacteriologicamente em países com alta incidência de TB.

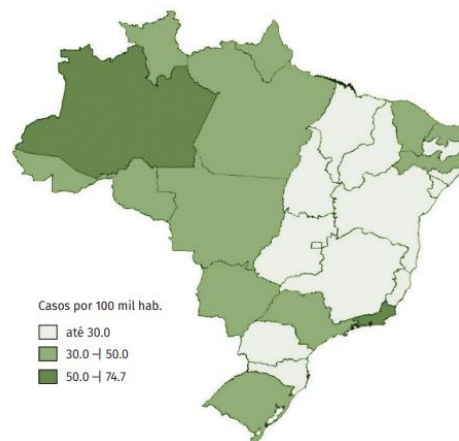
Os dados para grupos de risco clínico – como pacientes que iniciam a terapia com fator de necrose tumoral (TNF) e aqueles que se preparam para transplante de órgãos – não são solicitados atualmente como parte das rodadas anuais de coleta de dados globais de TB da OMS. No entanto, os países são incentivados a monitorizar o início e a conclusão do tratamento, seja rotineiramente

ou através de inquéritos especiais. A coleta rotineira de dados sobre o tratamento preventivo da TB continua desafiadora. Para tornar a coleta de dados mais rápida, sistemática e completa, a OMS desenvolveu um aplicativo de telefonia móvel (app) que pode ser adaptado a nível nacional para registrar e relatar dados baseados em casos sobre o tratamento preventivo da TB. (WHO, 2018).

A TB primária, aquela que ocorre logo após a infecção, é comum em crianças e nos pacientes com condições imunossupressoras. Habitualmente, é uma forma grave, porém com baixo poder de transmissibilidade. Em outras circunstâncias, o sistema imune é capaz de contê-la, pelo menos temporariamente. Os bacilos podem permanecer como latentes (ILTb) por muitos anos até que ocorra a reativação, produzindo a chamada TB pós-primária (ou secundária). (BRASIL, 2019).

Figura 6 - Coeficiente de incidência de Tuberculose, todas as formas, por Unidades Federativas, 2017

FIGURA 2 – Coeficiente de incidência de tuberculose, todas as formas, por Unidades Federadas, 2017



Fonte: SES/Sinan e IBGE, 2017.

Fonte: SES/ Sinan e IBGE, 2017.

### Quadro clínico

A doença pode se manifestar de forma primária (pulmão) ou secundária (extrapulmonar). Na forma primária inicial, o paciente pode ser assintomático ou oligossintomático, apresentando febre diurna, perda ponderal, anorexia, mal estar, fraqueza e dor pleurítica ocasional, tornando-se diferente sua apresentação com o prolongamento da infecção, gerando tosse com escarro purulento, com presença, muitas vezes, de hemoptoicos. (LONGO et al., 2013; BRASIL, 2019).

A manifestação extra pulmonar pode ocorrer nos linfonodos (linfadenite), na pleura (dor pleurítica), geniturinária (polaciúria, disúria, hematúria e dor abdominal

ou nos flancos), articulações (artralgia); meningite (coma, hidrocefalia, hipertensão intracraniana), trato gastrointestinal (dor abdominal, obstrução e hematoquezia), pericardite (febre, dor retroesternal, derrame) e miliar (linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, tubérculos coróides nos olhos). (LONGO et al., 2013).

## Diagnóstico

Além dos sinais e sintomas relacionados à doença, para podermos fazer o diagnóstico possuímos alguns teste diagnósticos. (WHO, 2018; BRASIL, 2019). Como por exemplo:

- a) baciloscopia de escarro: teste mais antigo, onde requer amostras de escarro para a detecção das bactérias através de um microscópio;
- b) métodos baseados na cultura: padrão de referência atual, porém é necessário cerca de aproximadamente 12 semanas para obtenção dos resultados. Isso ocorre devido a capacidade laboratorial mais desenvolvida;
- c) testes moleculares rápidos: teste rápido para o diagnóstico de TB, fornecendo resultados dentro de 2 horas. Esse teste possui exatidão muito melhor do que a baciloscopia do escarro.

Quadro 9 - Classificação dos achados radiológicos de Tuberculose pulmonar descritas na notificação

CLASSIFICAÇÃO	ACHADOS
Normal	Sem alterações sugestivas de atividade de tuberculose.
Suspeito	Alterações sugestivas de atividade de tuberculose, como cavidades, nódulos, consolidações, massas, processo intersticial (miliar), derrame pleural e alargamento de mediastino.
Sequela	Imagens sugestivas de lesões cicatriciais, como bandas, retrações parenquimatosas e calcificações.
Outras doenças	Imagens sugestivas de pneumopatias não tuberculosas, como Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e outras doenças respiratórias.

Fonte: CGPNCT/SVS/MS.

Fonte: CGPNCT/SVS/MS.

## Tratamento

O tratamento da ILTB reduz o risco de desenvolvimento da TB ativa. O tratamento da ILTB com Isoniazida diminui de 60% a 90% esse risco. Isso ocorre devido a variabilidade da duração e da adesão ao tratamento. (SMIEJA et al., 2000).

A isoniazida é o tratamento preferencial para ILTB. (BRASIL, 2019). A dose padronizada para adultos e adolescentes ( $\geq 10$  anos de idade) é de: 5 a 10 mg/kg/dia de peso até a dose máxima de 300 mg/dia com tempo de tratamento previsto para 6 ou 9 meses (WHO, 2018). No esquema de tratamento com isoniazida, o número de doses é mais importante que apenas o tempo de tratamento. A recomendação são de 270 doses que poderão ser tomadas de 9 a 12 meses. (COHN et al., 2000; PROPHYLAXIS et al., 1982). Pode-se considerar a utilização de 180 doses que deverão ser tomadas entre 6 e 9 meses em casos individuais. Há evidências de que o uso de 270 doses protege mais do que o uso de 180 doses. (COMSTOCK, 1999). É fundamental que o paciente complete o total de doses programadas.

Caso o paciente desenvolva Tuberculose ativa, o esquema terapêutico que deve seguir encontra-se na tabela abaixo. (BRASIL, 2019):

Quadro 10 - Esquema Básico para o tratamento de TB em adultos e adolescentes (maior ou igual a 10 anos de idade)

ESQUEMA	FAIXAS DE PESO	UNIDADE/DOSE	DURAÇÃO
<b>RHZE</b> 150/75/400/275 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35 Kg	2 comprimidos	2 meses (fase intensiva)
	36 a 50 Kg	3 comprimidos	
	51 a 70 Kg	4 comprimidos	
	Acima de 70 Kg	5 comprimidos	
<b>RH</b> 300/150 mg <sup>1</sup> ou 150/75 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35 Kg	1 comp 300/150 mg ou 2 comp 150/75 mg	4 meses (fase de manutenção)
	36 a 50 Kg	1 comp 300/150 mg + 1 comp de 150/75 mg ou 3 comp 150/75 mg	
	51 a 70 Kg	2 comp 300/150 mg ou 4 comp 150/75 mg	
	Acima de 70 Kg	2 comp 300/150 mg + 1 comp de 150/75 mg ou 5 comp 150/75 mg	

Fonte: (RATIONAL PHARMACEUTICAL MANAGEMENT PLUS, 2005; WHO, 2003). Adaptado de BRASIL, 2011.

R – Rifampicina; H – isoniazida; Z – Pirazinamina; E – Etambutol.

<sup>1</sup>A apresentação 300/150 mg em comprimido deverá ser adotada assim que disponível.

Fonte: (RATIONAL PHARMACEUTICAL MANAGEMENT PLUS, 2005; WHO, 2003). Adaptado de BRASIL, 2011.

Nos paciente em uso de imunobiológicos, a reativação de infecção pelo *M. tuberculosis* é relevante, sobretudo na população brasileira que apresenta taxa de infecção alta para TB. (COSTA; LÁZARI; LEITE, 2014). Mesmo em pacientes que foram submetidos a tratamento, configurado pelo uso de isoniazida por período de seis meses, após diagnóstico da infecção latente através de teste tuberculínico (PPD), raio-x de tórax e avaliação do histórico de antecedentes de contato com Tuberculose antes de iniciar o tratamento, a reativação da infecção tem sido observada. Ademais,



muitos pacientes desenvolvem casos graves de Tuberculose , sendo metade deles em formas extrapulmonares, podendo evoluir a óbito. (LAURINDO, 2014).

De acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia de 2015, o rastreamento deve incluir 3 características:

- a) avaliação do risco epidemiológico;
- b) radiografia do tórax;
- c) teste tuberculínico.

Nos pacientes com doença autoimune, com indicação de uso de imunobiológico (anti- TNF) devemos observar os seguintes itens:

- a) alterações radiográficas compatíveis com TB prévia;
- b) contato próximo com caso de Tuberculose ;
- c) teste tuberculínico  $\geq 5$  mm ou positividade ao IGRA.

Caso ocorra a presença de algum desses quesitos, o tratamento para ILTB deve ser indicado. Esse tratamento deve ser iniciado pelo menos um mês antes do início do imunobiológico. Entretanto, em caso de urgência, observando os benefícios ou não, podemos iniciar de forma concomitante.

Apesar de darmos ênfase aos imunobiológicos anti –TNF e à Tuberculose Latente e doença, existe relação nos níveis de IL- 6 na presença de TB pulmonar: a IL-6 encontra-se aumentada. Não se sabe ainda os mecanismos específicos, mas acredita-se que a IL-6 (citocina pró-inflamatória) influencia o curso da Tuberculose doença. De acordo com Correia et al. (2009), os níveis de IL-6 foram dosados no sangue de 38 pacientes com TB pulmonar ativa. Os resultados mostraram um aumento significativo na concentração de IL-6 na TB.

Importante pautar que a recomendação do tratamento da ILTB deve ser seguida não apenas para medicamentos anti-TNF, mas para todos os imunobiológicos. Isso ocorre, pois esses pacientes geralmente são imunossuprimidos por outras medicações como a prednisona, metotrexato, leflunomida, por exemplo.

## 2 JUSTIFICATIVA

Apesar de haver protocolo bem estabelecido na avaliação de infecção latente pelo *M. tuberculosis* para candidatos a uso de imunobiológicos, assim como haver tratamento para a LTBI, o diagnóstico se fundamenta, sobretudo no uso do teste imunológico (PPD) o que representa, *per si*, uma chance de subdiagnóstico, pois esse teste pode ser anérgico em pacientes que estão em uso de imunossupressores como corticoides ou metotrexato. Além disso, o tratamento da infecção latente não exclui a chance de reativação de TB, sendo estimado que reduza esse risco em cerca de 60%.

Dessa forma, a TB representa um risco real para os pacientes com doença autoimune que necessitam usar imunobiológicos, contudo, as taxas de ocorrência de TB nos pacientes com doenças reumáticas em uso de imunobiológicos (anti- TNF) em Fortaleza ainda não foram estabelecidas. Esclarecer e conhecer de forma mais aprofundada essas taxas representa uma oportunidade para se desenvolver estratégias mais efetivas de proteção e tratamento de LTBI.

Foi realizada uma busca com descritores em inglês no PubMed “*tuberculosis and anti TNF and Brazil and rheumatic diseases*” e descritores em português no Lilals “*Tuberculose e Anti TNF e Brasil e doenças reumáticas*” e encontramos somente 6 e 2 publicações, respectivamente. Portanto, não há muitos estudos relacionando Tuberculose em pacientes em uso de anti -TNF no Brasil.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivos gerais

Avaliar a ocorrência de Tuberculose em pacientes com doenças reumáticas (artrite reumatoide e espondiloartrites) em uso de anti-TNF;

#### 3.2 Objetivos específicos

- Analisar o diagnóstico para infecção latente por *M. tuberculosis*;
- Avaliar a adesão dos pacientes ao tratamento da infecção latente com isoniazida;
- Identificar a frequência dos casos de infecção por Tuberculose Latente entre os pacientes em uso de anti-TNF;
- Identificar a frequência dos casos de Tuberculose ativa entre os pacientes em uso de anti TNF;
- Identificar os fatores de risco associados à progressão da TB ativa entre pacientes em uso de imunobiológicos na rotina da reumatologia;
- Comparar o risco de Tuberculose ativa entre os pacientes em uso de anti-TNF na rotina da reumatologia.
- Realizar a análise espacial dos casos de Tuberculose latente no estado do Ceará, mapeando de acordo com as regionais e bairros.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1. Delineamento do estudo**

Esse estudo se caracteriza por coorte retrospectiva.

### **4.2 Local de realização da pesquisa**

Os dados foram coletados na farmácia ambulatorial do Hospital Geral Dr. César Cals (HGCC) e na sala de infusão da Integrare Terapêutica (IT). Foram coletados dados de 148 pacientes no HGCC e 25 pacientes na IT.

### **4.3 Critérios de inclusão**

Pacientes que fazem uso de imunobiológico no tratamento de doenças reumáticas (artrite reumatoide e espondiloartrites) e que mantêm seguimento continuado nos serviços de reumatologia do HGCC ou na clínica Integrare Terapêutica.

### **4.4 Critérios de exclusão**

Pacientes portadores de infecção crônica por vírus da imunodeficiência humana, vírus da hepatite B e C.

### **4.5 Coleta de dados**

O estudo foi submetido ao comitê de ética em pesquisa do HGCC, tendo recebido aprovação pelo referido comitê, com número de parecer 2.124.453 e CAAE: 69329317.8.0000.5041, na data de 19 de junho de 2017. O período proposto para a coleta de dados foi de 10 meses, iniciando em janeiro de 2018 e terminando em outubro de 2018. Os dados de natureza clínica e laboratorial foram coletados a partir da análise de prontuários na sala de infusão para aqueles pacientes que já se encontravam em uso de imunobiológicos. Entretanto, por dificuldades na coleta de

dados em prontuários, os mesmos foram também resgatados no Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica (HÓRUS - Ministério da Saúde), disponibilizado na farmácia ambulatorial do Hospital Geral Dr. César Cals.

Figura 7 - Página de consulta do Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica (HÓRUS)

Estabelecimentos de Saúde: HOSPITAL GERAL CESAR CALS

Solicitação APAC Correção Formulários

[Consultar Lme](#)

Nome

Mãe

Nº CNS

Nº CPF

Data Nascimento

Nº Interno

Ministério da Saúde - SGEP/DATASUS - SCTIE/DAF

Fonte: Ministério da Saúde, 2018.

A coleta dos dados era armazenada em um questionário eletrônico, onde as informações eram registradas diretamente online para a base de dados do Excel.

Figura 8a - Questionário eletrônico desenvolvido no Google Form

Seção 1 de 4

Questionário mestrado

Descrição do formulário

Pergunta

Opção 1

Nome

Texto de resposta curta

Fonte: elaborada pela autora, 2017.

Figura 8b- Questionário eletrônico desenvolvido no Google Form

Seção 3 de 4

## Tuberculose latente

Descrição (opcional)

Diagnóstico?

Sim

Não

Contato prévio com tuberculose?

Sim

Não

Fonte: elaborada pela autora, 2017.

## 4.6 Análise dos dados

### 4.6.1 Análise descritiva

- Teste de independência Qui- Quadrado
- Teste exato de Fisher
- Teste de Mann- Whitney
- Coeficiente de correlação de Spearman

### Softwares utilizados

As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio dos seguintes softwares:

- ArcGis versão para estudantes;
- Geoda;
- Microsoft Excel 2016;
- R versão 3.5.1.

### 4.6.2 Modelo de regressão logístico

Para a construção do modelo logístico foram admitidas as seguintes variáveis independentes:

Sexo: sexo do paciente (masculino ou feminino).

IMC: índice de Massa Corporal (numérico).

Doença: doença do paciente (artrite reumatoide, artrite psoriática e espondilite anquilosante).

Tratamentos prévios: número de tratamentos usados antes do tratamento biológico (1 e 2 ou mais).

Tempo de uso de biológicos: tempo de uso de tratamentos biológicos (numérico).

E a variável dependente: TBL- Diagnóstico de Tuberculose Latente.

O Modelo de regressão proposto é dado então dessa forma:

TBL ~ Sexo + IMC + Doença + Tratamentos prévios + Tempo de uso de biológicos

Substituindo a forma do modelo de regressão logístico, dado nas metodologias, tem-se o seguinte:

$$g(p_{TBL_i}) = \beta_0 + \beta_1 \text{Sexo}_{\text{Masculino}_i} + \beta_2 \text{IMC}_i + \beta_3 \text{Doença}_{\text{Artrite reumatóide}_i} \\ + \beta_4 \text{Doença}_{\text{Espondilite anquilosante}_i} + \beta_5 \text{Tratamentos prévios}_{2ou+_i} \\ + \beta_6 \text{Tempo de uso de biológicos}_i$$

Em que  $\beta_0$  a  $\beta_6$  são os parâmetros do modelo.

#### **4.6.3 Análise espacial**

Um aspecto fundamental na aplicação das técnicas de análise espacial é a caracterização da dependência espacial, mostrando como os valores das variáveis de interesse estão correlacionados no espaço.

Foi utilizado o índice de Moran para verificar a presença de auto correlação espacial, ou seja, para saber se o local (regional) influencia na ocorrência dos casos de Tuberculose Latente.

Optou-se por analisar a dependência espacial de Tuberculose Latente apenas para as regionais de Fortaleza, pois tanto para os municípios quanto para os bairros, o número de localidades sem nenhuma observação foi muito elevado.

#### **4.7 Aspectos éticos**

A pesquisa está realizada de acordo com a resolução 466/12 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde. O estudo está sendo delineado de acordo com o protocolo de pesquisa e se iniciou após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Geral Dr. César Cals. Assim que concluídos, os dados serão divulgados e poderão contribuir para um melhor conhecimento do risco de reativação de Tuberculose nos pacientes em uso de imunobiológicos, nesses serviços, no estado do Ceará.

Os resultados serão ainda disponibilizados para toda a comunidade científica e para os profissionais da saúde que direta ou indiretamente lidam com estes pacientes. Os métodos de avaliação que estão sendo executados apresentaram riscos mínimos aos pacientes, uma vez que, está sendo garantida a privacidade e o anonimato dos indivíduos pesquisados, bem como a proteção da sua imagem e dos dados obtidos.



## 5 RESULTADOS

### 5.1 Análise descritiva

De início é importante caracterizar a população em estudo por meio das amostras coletadas. O banco de dados é composto por 173 pacientes, onde 135 são do sexo feminino, correspondendo a 78,03% do total, e 38 do sexo masculino, correspondendo a 21,97% do total, conforme consta na Tabela 1.

Analisando as profissões dos pacientes em estudo vemos que as duas ocupações mais citadas foram: autônomo, com 18,50% (32 pacientes) e aposentado, com 13,87% (24 pacientes), as demais categorias de profissão tiveram pouca frequência individualmente, a grande maioria sendo menor que 5 pacientes, e 55 pacientes não responderam ou não informaram a profissão.

Tabela 1 – Distribuição de frequências das variáveis sexo e profissão

Variáveis	Frequência	Percentual
<b>Sexo</b>		
Feminino	135	78,03%
Masculino	38	21,97%
<b>Profissão</b>		
Autônomo	32	18,50%
Aposentado	24	13,87%
Do lar	12	6,94%
Não informado	11	6,36%
Agrônomo	4	2,31%
Costureira	4	2,31%
Estudante	4	2,31%
Funcionário público	4	2,31%
Agricultora	3	1,73%
Artesã	3	1,73%
Secretária	3	1,73%
Assistente social	2	1,16%
Cabeleireira	2	1,16%
Comerciante	2	1,16%
Professora	2	1,16%
Assessora técnica	1	0,58%
Advogada	1	0,58%
Aeronauta	1	0,58%
Agente de saúde	1	0,58%
Auxiliar administrativo	1	0,58%

Dentista	1	0,58%
Doceira	1	0,58%
Doméstica	1	0,58%
Faxineira	1	0,58%
Gerente	1	0,58%
Mecânico	1	0,58%
Montador	1	0,58%
Motorista	1	0,58%
Operadora de caixa	1	0,58%
Pensionista	1	0,58%
Técnica de enfermagem	1	0,58%
Vaqueiro	1	0,58%
Não respondeu	44	25,43%

Fonte: elaborada pela autora.

Na Tabela 2 encontram-se expostas algumas estatísticas descritivas para as variáveis: idade (em anos), IMC, tempo de diagnóstico (em meses), tempo de uso biológico (em meses) e tempo de isoniazida (em meses). Analisando a referida tabela vemos que:

- a) a idade média dos pacientes é de aproximadamente 52 anos, com desvio-padrão de 14,59 anos. O paciente mais jovem tem 17 anos e o mais velho 89 anos;
- b) o IMC médio dos pacientes foi de 28,23, com desvio-padrão de 5,17. O menor IMC obtido foi de 18,51 e o maior foi de 46,28; podemos ainda separar o IMC de acordo com as categorias de massa corporal, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS *apud* Departamento de Atenção Básica, 2006), as categorias podem ser separadas da forma mostrada na Tabela 3, e como podemos ver 39,88% dos pacientes estão com sobrepeso, 18,50% com obesidade I, 8,09% com obesidade II, 2,89% com obesidade III e 30,06% saudável (eutrófico), logo a maior parte dos pacientes possui pelo menos sobrepeso, por isso a média de IMC é 28,23.
- c) o tempo médio de diagnóstico foi de 81,81 meses, com desvio padrão de 63 meses; esse valor de desvio padrão é relativamente alto e revela que os valores dessa variável estão mudando bastante em torno da média. O menor tempo de diagnóstico registrado é de 3 meses, enquanto o maior tempo chega a 300 meses;
- d) a média de tempo de uso de biológico foi de 33,91 meses, com desvio-padrão de 21,78 meses, o valor do desvio padrão para essa variável

também é alto e revela uma grande variabilidade. Os valores mínimos e máximos para essa variável foi de 1 e 96 meses, respectivamente.

- e) o tempo médio de uso do isoniazida, foi de 6 meses, com um desvio padrão de 0,90 meses. Os valores de mínimo e máximo foram de 3 e 9 meses, respectivamente.

Tabela 2 – Medidas descritivas das variáveis idade (em anos), IMC, tempo de diagnóstico (em meses), tempo de uso biológico (em meses) e tempo de isoniazida (em meses)

Variáveis	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Idade (em anos)	52,13	14,59	17	89
IMC	28,23	5,17	18,51	46,28
Tempo de diagnóstico (em meses)	81,81	63,00	3	300
Tempo de uso biológico (em meses)	33,91	21,78	1	96
Tempo de isoniazida (em meses)	6	0,90	3	9

Fonte: elaborada pela autora.

Tabela 3 - IMC dos pacientes separado em categorias

Categorias IMC	Frequência	Percentual
Baixo peso	0	0,00%
Saudável	52	30,06%
Sobrepeso	69	39,88%
Obesidade I	32	18,50%
Obesidade II	14	8,09%
Obesidade III	5	2,89%
-	1	0,58%
<b>Total</b>	<b>173</b>	<b>100,00%</b>

Fonte: elaborada pela autora.

De acordo com os resultados dispostos na Tabela 4, podemos constatar que:

- 134 pacientes possuem Artrite Reumatoide, correspondendo a 77,46% do total de pacientes; 33 possuem Espondilite, 19,08% do total; 4 (2,31%) possuem Artrite Psoriática; 1 paciente (0,58%) tem AIJ e 1 (0,58%) possui STILL;
- com relação ao estabelecimento de saúde, vemos que a maioria é do HGCC, a saber 148 pacientes (85,55%), e 25 são da Integreare (14,45%);

- c) o fator reumatoide foi positivo em 42 pacientes (24,28%) e negativo para 23 pacientes (13,29%);
- d) o anti-ccp foi positivo em 25 pacientes (14,45%) e negativo em 18 pacientes (10,40%);
- e) com relação aos tratamentos previamente utilizados pelos pacientes, vemos que os três mais citados pelos pacientes foram o metotrexate, leflunomide e o prednisona, uma vez que 140 pacientes, que corresponde a 80,92% do total de pacientes disseram usar metotrexate, 82 pacientes, 47,40% do total de pacientes, disseram usar leflunomida, e 43 pacientes, 24,86% do total de pacientes, relataram que fizeram uso de corticoide.

Observação: A variável que contabiliza o tratamento prévio é uma variável que pode ter mais de uma resposta, e foram contabilizados todos os tratamentos individualmente, mesmo alguns pacientes tenham dito mais de um tratamento, por isso o número de pacientes nessa parte da tabela não somará 173, nem o % irá somar 100, já que o paciente pode dizer mais de um tratamento e o percentual considerado foi em relação ao total de pacientes. A mesma coisa vale para o tipo de biológico utilizado, que é a letra (f).

No que diz respeito aos tipos de biológicos utilizados, vemos que os mais citados foram o adalimumabe, onde 90 pacientes disseram fazer uso desse biológico, correspondendo a 52,02% do total de pacientes, o infliximabe que foi usado por 43 pacientes, que é 24,86% do total de pacientes, e o certolizumabe que foi usado por 37 pacientes, correspondendo a 21,39% do total de pacientes em estudo.

Tabela 4 – Distribuição de frequências das variáveis clínicas

<b>Variáveis</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual</b>
<b>Doença</b>		
AIJ	1	0,58%
Artrite psoriática	4	2,31%
Artrite reumatoide	134	77,46%
Espondilite anquilosante	33	19,08%
STILL	1	0,58%
<b>Estabelecimento de saúde</b>		
HGCC	148	85,55%
INTEGRARE	25	14,45%
<b>Fator reumatoide</b>		
Negativo	23	13,29%
Positivo	42	24,28%

Não respondeu	73	42,20%
Não convém	35	20,23%
<b>Anti-CCP</b>		
Negativo	18	10,40%
Positivo	25	14,45%
Não convém	35	20,23%
Não respondeu	95	54,91%
<b>Tratamento Prévio</b>		
Metotrexate	140	80,92%
Leflunomide	82	47,40%
Corticoide	43	24,86%
Cloroquina	30	17,34%
Sulfassalazina	19	10,98%
Hidroxiclороquina	14	8,09%
Aine	9	5,20%
Adalimumabe	2	1,16%
Etanercept	2	1,16%
Certolizumabe	1	0,58%
Ciclosporina	1	0,58%
Infliximabe	1	0,58%
<b>Biológicos</b>		
Adalimumabe	90	52,02%
Infliximabe	43	24,86%
Certolizumabe	37	21,39%
Etanercepte	35	20,23%
Golimumabe	15	8,67%
Abatacepte	9	5,20%
Tocilizumabe	6	3,47%
Rituximabe	1	0,58%
Secuquinumabe	1	0,58%

Fonte: elaborada pela autora.

Na Tabela 5, a seguir, encontra-se a distribuição de frequências das variáveis sobre Tuberculose Latente. Analisando-a, podemos tirar as seguintes informações:

- a) 22,54% (39 pacientes) da amostra coletada foram diagnosticados com Tuberculose Latente, 93 pacientes (53,76%) não foram diagnosticados e para 41 pacientes (23,70%) não foi obtida resposta;
- b) 24 pessoas (13,87%) apresentaram contato prévio com Tuberculose e 127 (13,87%) não tiveram. Sendo que aqui, 22 pacientes não deram resposta;

- c) 108 pacientes (62,43%) trouxeram PPD menor que 5, 9 pacientes (5,20%) tiveram resultado entre 5 e 9, e 11 pacientes (6,36%) apresentaram PPD maior ou igual a 10;
- d) Apenas 2 pacientes apresentaram IGRA negativo e os demais não tiveram resultado;
- e) 125 pacientes (72,25%) apresentaram raio-x normal, e 11 (6,36%) apresentaram resultado alterado;
- f) 24 (13,87%) pacientes fizeram uso de isoniazida e 112 (64,74%) não usaram;
- g) 21 (12,14%) pacientes completaram o tratamento e 1 (0,58%) não completou.

Tabela 5 – Distribuição de frequências das variáveis sobre Tuberculose Latente

<b>Variáveis</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual</b>
<b>Tuberculose Latente</b>		
Não	93	53,76%
Sim	39	22,54%
Sem resposta	41	23,70%
<b>Contato prévio com Tuberculose</b>		
Não	127	73,41%
Sim	24	13,87%
Sem resposta	22	12,72%
<b>PPD</b>		
Menor que 5	108	62,43%
Entre 5 e 9	9	5,20%
10 ou mais	11	6,36%
Sem resposta	45	26,01%
<b>IGRA</b>		
Negativo	2	1,16%
Sem resposta	171	98,84%
<b>Raio-x</b>		
Normal	125	72,25%
Alterado	11	6,36%
Sem resposta	37	21,39%
<b>Isoniazida</b>		
Não	112	64,74%
Sim	24	13,87%
Sem resposta	37	21,39%
<b>Tratamento completo</b>		
Não	1	0,58%
Sim	21	12,14%
Sem resposta	151	87,28%

Fonte: elaborada pela autora.

A fim de descobrir qual o critério para diagnóstico de Tuberculose Latente que mais teve influência nos 39 casos de Tuberculose Latente, isto é, os critérios mais frequentes, separamos na Tabela 6 os critérios positivos e sua frequência absoluta e percentual, o mesmo pode ser analisado visualmente no Gráfico 3.

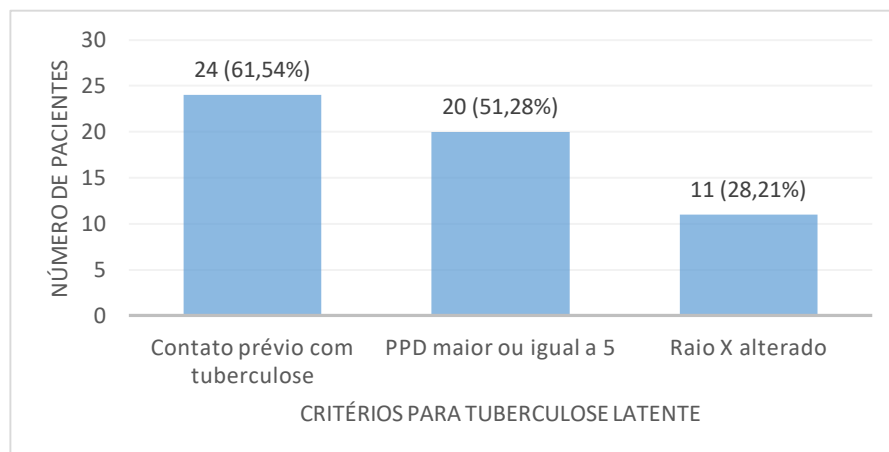
De acordo com a Tabela 6 e o Gráfico 3, o critério com maior peso no diagnóstico de Tuberculose Latente foi o “Contato prévio com Tuberculose”, pois dos 39 pacientes diagnosticados com Tuberculose Latente, 24 foram positivos, o que corresponde a 61,54% dos pacientes com Tuberculose Latente. Já o PPD foi a segunda maior frequência dos critérios para diagnóstico de Tuberculose Latente, onde 20 pacientes tiveram PPD maior ou igual a 5, que é 51,28% do total de pacientes com Tuberculose Latente. Por fim o exame de Raio-x deu alterado em apenas 11 pacientes, que corresponde a 28,21% do total de pacientes com Tuberculose Latente.

Tabela 6 – Critérios para diagnóstico de Tuberculose Latente

<b>Critérios para Tuberculose Latente</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
Contato prévio com Tuberculose	24	61,54%
PPD maior ou igual a 5	20	51,28%
Raio-x alterado	11	28,21%
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>100,00%</b>

Fonte: elaborada pela autora.

Gráfico 3 - Critérios para diagnóstico de Tuberculose Latente



Fonte: elaborada pela autora.

É de interesse também analisarmos as variáveis relacionadas à Tuberculose, na Tabela 7, encontram-se os resultados para os pacientes diagnosticados com Tuberculose. Da análise dessa tabela vemos que:

- a) apenas 4 pessoas da amostra (2,31%) foram diagnosticadas com Tuberculose ;
- b) dessas, duas tiveram Tuberculose pulmonar, uma teve Tuberculose ganglionar e uma no peritônio;
- c) uma pessoa teve Tuberculose no início do tratamento, e duas tiveram durante o tratamento com imunobiológico;
- d) Quanto ao método diagnóstico, em dois pacientes foi usado o método da biópsia, e nos outros dois não conta informação;
- e) Todos os quatro pacientes diagnosticados com Tuberculose fizeram tratamento e o tratamento de ambos teve duração de seis meses.

Tabela 7 – Distribuição de frequências das variáveis sobre Tuberculose

Variáveis	Frequência	Percentual
<b>Tuberculose</b>		
Não	169	97,69%
Sim	4	2,31%
<b>Local Tuberculose</b>		
Ganglionar	1	25,00%
Peritônio	1	25,00%
Pulmonar	2	50,00%
<b>Tuberculose no início do tratamento com biológico</b>		
Não	3	75,00%
Sim	1	25,00%
<b>Tuberculose durante o tratamento com biológico</b>		
Não (antes)	1	25,00%
Sim	2	50,00%
Sem resposta	1	25,00%
<b>Método diagnóstico</b>		
Biópsia	2	50,00%
Sem resposta	2	50,00%
<b>Fez tratamento</b>		
Sim	4	100,00%
Não	0	0,00%
<b>Tempo de tratamento da Tuberculose</b>		
6 meses	4	100,00%

Fonte: elaborada pela autora.

Para as variáveis “Sexo” e “Doença” foi aplicado o teste Qui-Quadrado, já para as variáveis fator reumatoide e anti-CCP foi usado o teste exato de Fisher

De acordo com a Tabela 8:



- a) das pessoas do sexo masculino, 34,62% foram diagnosticadas com tuberculose latente, enquanto nas pessoas do sexo feminino esse percentual foi 28,3%;
- b) a média de idade das pessoas que foram diagnosticadas com Tuberculose Latente é 50,41 anos, enquanto das que não foram é 52,43 anos;
- c) o IMC médio daqueles com Tuberculose Latente é 28,72 e daqueles sem Tuberculose Latente é 27,29;
- d) dos pacientes com IMC normal, 29,27% possuem Tuberculose Latente, enquanto dos que tem IMC anormal, 29,67% possuem Tuberculose Latente;
- e) dos pacientes com artrite psoriática, que são 4 pessoas, 3 tiveram diagnóstico positivo para Tuberculose Latente; dos pacientes com artrite reumatoide, 25% possuem Tuberculose Latente e dos que tem espondilite anquilosante, 41,67% tem Tuberculose Latente;
- f) o tempo de diagnóstico médio de quem possui Tuberculose Latente é 76,97 meses e de quem não possui é 74,34 meses;
- g) dos que possuem fator reumatoide positivo, 34,21% têm diagnóstico de Tuberculose Latente, enquanto dos que têm fator reumatoide negativo esse percentual reduz para 16,67%. O mesmo ocorre para o anti-CCP sendo os percentuais 34,78% e 16,67%, respectivamente;
- h) Por fim, o tempo de uso de biológico naqueles com TB latente é 30,50 meses, e em quem não apresenta TB latente é 31,87 meses.

No entanto, das análises da Tabela 8, acima, não há associação estatisticamente significativa, ao nível de 5% de significância, uma vez que os valores obtidos foram maiores que o nível de significância de 0,05.

Tabela 8 – Cruzamentos e testes de significância das variáveis com o diagnóstico de Tuberculose Latente

Variáveis	Tuberculose Latente			Valor p
	Não	Sim	Total	
<b>Sexo</b>				
Feminino	76 (71,7%)	30 (28,3%)	106 (100%)	0,69
Masculino	17 (65,38%)	9 (34,62%)	26 (100%)	
<b>Idade</b>				
Média	52,43	50,41	51,83	0,49
Desvio padrão	14,96	13,79	14,60	
Mínimo	17	26	17	

Máximo	89	78	89	
<b>IMC</b>				
Média	27,29	28,72	27,71	
Desvio padrão	4,28	5,35	4,65	0,18
Mínimo	19,81	20,57	19,81	
Máximo	41,35	43,43	43,43	
<b>IMC categorizado</b>				
Saudável	29 (70,73%)	12 (29,27%)	41 (100%)	0,55
Não Saudável	64 (70,33%)	27 (29,67%)	91 (100%)	
<b>Doença</b>				
Artrite Psoriásica*	1 (25%)	3 (75%)	4 (100%)	
Artrite Reumatoide	78 (75%)	26 (25%)	104 (100%)	0,17
Espondilite Anquilosante	14 (58,33%)	10 (41,67%)	24 (100%)	
<b>Tempo de diagnóstico</b>				
Média	74,34	76,97	75,31	
Desvio padrão	54,18	64,65	57,93	0,83
Mínimo	3	7	3	
Máximo	270	288	288	
<b>Fator Reumatoide</b>				
Negativo	15 (83,33%)	3 (16,67%)	18 (100%)	0,22
Positivo	25 (65,79%)	13 (34,21%)	38 (100%)	
<b>Anti-CCP</b>				
Negativo	10 (83,33%)	2 (16,67%)	12 (100%)	0,43
Positivo	15 (65,22%)	8 (34,78%)	23 (100%)	
<b>Tempo de uso de biológico</b>				
Média	31,87	30,50	31,47	
Desvio padrão	21,10	17,62	20,08	0,85
Mínimo	1	2	1	
Máximo	93	66	93	

Nota: A categoria “artrite psoriásica” não foi utilizada no teste de significância, devido ao pequeno número de pessoas com artrite psoriásica.

Fonte: elaborada pela autora.

Mesmo assim, podemos observar que aqueles que fizeram uso do medicamento AINE possuem comportamento oposto aos dos que utilizaram outros medicamentos, de forma que dos 6 pacientes que tomaram esse medicamento, 5 foram diagnosticados com Tuberculose Latente, isso é no mínimo curioso, porém como o número de pacientes que tomaram esse tratamento é muito baixo, não é possível incluímos ele no teste, mas somente por questão de conhecimento aplicamos o teste, incluindo esse medicamento e o valor p foi 0,04, significativo a 5% de significância, indicando que provavelmente esse medicamento tem relação com a Tuberculose Latente.

Tabela 9 – Cruzamentos e testes de significância das variáveis “Tratamento prévio” e “biológicos utilizados”, com o diagnóstico de Tuberculose Latente.

Variáveis	Tuberculose Latente	Valor p
-----------	---------------------	---------

	Não	Sim	
<b>Tratamento prévio</b>			
Adalimumabe	1	1	
AINE	1	5	0,42
Certolizumabe	1	0	
Ciclosporina	1	0	
Cloroquina	18	6	
Etanercept	2	0	
Hidroxiclороquina	6	6	
Infliximabe	1	0	
Leflunomide	51	16	
Metotrexate	77	31	
Prednisona	28	10	
Sulfassalazina	10	7	
<b>Qual biológico</b>			
Abatacepte	5	3	
Adalimumabe	51	14	
Certolizumabe	23	8	
Etanercepte	17	10	
Golimumabe	10	1	0,49
Infliximabe	27	9	
Rituximabe	1	0	
Secuquinumabe	1	0	
Tocilizumabe	5	0	

Nota: Os medicamentos não sombreados não foram utilizados no teste de significância, por terem menos de cinco observações em alguma casela.

Com o objetivo de analisar se o uso de outros imunobiológicos, fora os principais, causam impacto no diagnóstico de Tuberculose Latente, observamos o número de imunobiológicos usados pelos pacientes, e separamos uma variável em 1 imunobiológico usado e 2 ou mais imunobiológicos utilizados em tratamento, de forma que aqueles que usaram 2 ou mais, usaram outros tratamentos. Na Tabela 10, apresentamos o cruzamento da Tuberculose Latente com o número de imunobiológicos usados, juntamente do resultado do teste Qui-quadrado de significância.

Tabela 10 - Cruzamento e teste de significância da variável “Imunobiológicos usados”, com o diagnóstico de Tuberculose Latente

Imunobiológicos usados	Tuberculose Latente				Valor p
	-	Não	Sim	Total	
1	31 (24,6%)	69 (54,76%)	26 (20,63%)	126 (100%)	0,38
2 ou +	10 (21,28%)	24 (51,06%)	13 (27,66%)	47 (100%)	
Total	41 (23,7%)	93 (53,76%)	39 (22,54%)	173 (100%)	

Fonte: elaborada pela autora.

Como podemos ver, dos pacientes que tiveram apenas 1 tratamento biológico, 26 foram diagnosticados com Tuberculose Latente, quantidade essa que representa 20,63% do total de pacientes que usaram apenas um imunobiológico, enquanto daqueles que usaram 2 ou mais imunobiológicos, 13 pacientes (27,66%) foram diagnosticados com Tuberculose Latente. A diferença percentual de diagnóstico de Tuberculose Latente dos que usaram 1 imunobiológico daqueles que usaram 2 ou mais, é de aproximadamente 7%, o que parece não ser uma diferença significativa, mas para sabermos isso observamos o resultado do teste Qui-Quadrado e concluímos que não existe relação estatisticamente significativa (com 95% de confiança), devido ao valor p ser maior que o nível de significância adotado de 5%. Portanto, o uso de outros imunobiológicos não parece ter relação com a Tuberculose Latente.

Na Tabela 11 são apresentados os cruzamentos das variáveis sexo, idade, IMC, tipo de doença, tempo de diagnóstico, fator reumatoide, anti-CCP, tempo de uso de biológico, PPD, e isoniazida com o diagnóstico de Tuberculose, assim como o resultado dos testes de significância para avaliar se existe associação estatisticamente significativa entre as variáveis citadas e o diagnóstico de tuberculose.

Para as variáveis sexo, doença, fator reumatoide, anti-CCP, PPD e isoniazida foi usado o teste exato de Fisher, e para as variáveis contínuas idade, IMC, tempo de diagnóstico e tempo de uso de biológico foi aplicado o teste de Mann-Whitney.

Analisando a referida tabela, podemos concluir que não há associação estatisticamente significativa entre as variáveis mencionadas acima e o diagnóstico de Tuberculose, com 95% de confiança. Uma vez que o valor p obtido foi maior que o nível de significância adotado de 5% (0,05).

Houve significância estatística entre o diagnóstico de tuberculose latente e a tuberculose, de forma que, como esperado, aqueles que tiveram diagnóstico positivo para Tuberculose Latente possuem mais Tuberculose. Visto que 10% daqueles com TB latente possuem tuberculose e 0% daqueles com diagnóstico negativo de TB latente possuem essa doença. Observe na tabela 11:

Tabela 11 – Cruzamentos e testes de significância das variáveis com o diagnóstico de Tuberculose

Variáveis	Tuberculose			Valor p
	Não	Sim	Total	
<b>Sexo</b>				

Feminino	133 (98,52%)	2 (1,48%)	135 (100%)	0,21
Masculino	36 (94,74%)	2 (5,26%)	38 (100%)	
<b>Idade</b>				
Média	52,36	42,25	52,13	0,23
Desvio padrão	14,49	17,52	14,59	
Mínimo	17	27	17	
Máximo	89	62	89	
<b>IMC</b>				
Média	28,26	26,99	28,23	0,57
Desvio padrão	5,13	7,74	5,17	
Mínimo	18,51	20,57	18,51	
Máximo	46,28	36,72	46,28	
<b>Doença</b>				
AIJ	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	0,18
Artrite psoriásica	4 (100%)	0 (0%)	4 (100%)	
Artrite reumatoide	132 (98,51%)	2 (1,49%)	134 (100%)	
Espondilite anquilosante	31 (93,94%)	2 (6,06%)	33 (100%)	
STILL	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	
<b>Diagnóstico de Tuberculose Latente</b>				
Sim	35 (89,74%)	4 (10,26%)	39 (100%)	<0,01
Não	93 (100%)	0 (0%)	93 (100%)	
Sem resposta	41 (100%)	0 (0%)	41 (100%)	
<b>Tempo de diagnóstico</b>				
Média	81,42	92,00	81,81	0,80
Desvio padrão	61,88	100,08	63,00	
Mínimo	3	20	3	
Máximo	300	240	300	
<b>Fator Reumatoide</b>				
Negativo	23 (100%)	0 (0%)	23 (100%)	1
Positivo	41 (97,62%)	1 (2,38%)	42 (100%)	
<b>Anti-CCP</b>				
Negativo	18 (100%)	0 (0%)	18 (100%)	1
Positivo	24 (96%)	1 (4%)	25 (100%)	
<b>Tempo de uso de biológico</b>				
Média	34,18	22,75	33,91	0,26
Desvio padrão	21,85	17,46	21,78	
Mínimo	1	2	1	
Máximo	96	40	96	
<b>PPD</b>				
0	96 (98,97%)	1 (1,03%)	97 (100%)	0,34

Entre 1 e 10	21 (95,45%)	1 (4,55%)	22 (100%)	
Entre 11 e 20	6 (85,71%)	1 (14,29%)	7 (100%)	
Maior que 20	2 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	
<b>Isoniazida</b>				
Não	110 (98,21%)	2 (1,79%)	112 (100%)	0,44
Sim	23 (95,83%)	1 (4,17%)	24 (100%)	

Nota: As categorias "AIJ", "artrite psoriática" e "STILL" da variável doença não foram utilizadas no teste de significância, devido ao pequeno número de observações na casela, bem como as categorias "Entre 11 e 20" e "Maior que 20" da variável PPD.

Fonte: elaborada pela autora.

Na Tabela 12 é apresentado o cruzamento entre as variáveis "Tempo de diagnóstico" e "Número de tratamentos prévios".

De acordo com o resultado do teste de Mann-Whitney podemos concluir que existe associação entre as variáveis "Tempo de diagnóstico" e "Número de tratamentos prévios", onde o tempo de diagnóstico de quem utilizou dois ou mais tratamentos prévios é estatisticamente maior do que o tempo de diagnóstico de quem utilizou apenas um tratamento prévio, pois a média da categoria "2ou+" é maior que a categoria "1". O teste de correlação reforça o resultado do teste de Mann-Whitney, pois como as variáveis estão correlacionadas de forma positiva (coeficiente de correlação de Spearman de 0,4) significa dizer que quando o tempo de diagnóstico aumenta, o número de tratamentos prévios utilizados também aumenta e quando o tempo de diagnóstico diminui o número de tratamentos prévios utilizados também diminui, e vice-versa.

Tabela 12 – Cruzamentos e testes de significância entre as variáveis "Tempo de diagnóstico" e "Número de tratamentos prévios".

Tempo de diagnóstico	Número de tratamentos prévios			Valor p
	1	2ou+	Total	
Média	58,03	95,59	81,81	<b>&lt;0,01</b>
Desvio padrão	54,39	63,89	63,00	
Mínimo	3	12	3	
Máximo	240	300	300	
Correlação de Spearman		0,4		<b>&lt;0,01</b>

Fonte: elaborada pela autora.

Tabela 13 - Cruzamentos e testes de significância das variáveis "Fator Reumatoide" e "Anti-CCP" com a variável "Imunobiológicos usados".

Variáveis	Imunobiológicos usados			Valor p
	1	2ou+	Total	
<b>Fator Reumatoide</b>				
-	62 (84,93%)	11 (15,07%)	73 (100%)	<b>0,03</b>
não convém	22 (62,86%)	13 (37,14%)	35 (100%)	
Negativo	19 (82,61%)	4 (17,39%)	23 (100%)	
Positivo	23 (54,76%)	19 (45,24%)	42 (100%)	
<b>Anti-CCP</b>				
-	78 (82,11%)	17 (17,89%)	95 (100%)	0,48
não convém	22 (62,86%)	13 (37,14%)	35 (100%)	
Negativo	12 (66,67%)	6 (33,33%)	18 (100%)	
Positivo	14 (56%)	11 (44%)	25 (100%)	

Nota: As categorias “-” e “Não convém” de ambas as variáveis não foram utilizadas no teste de significância.

Fonte: elaborada pela autora.

A Tabela 13 mostra o cruzamento do “Fator Reumatoide” e “Anti-CCP” com o uso de mais de 1 imunobiológico. Como podemos ver, 82,61% dos pacientes com fator reumatoide negativo usaram apenas 1 imunobiológico, e 17,39% usaram dois ou mais, enquanto que esses percentuais para os pacientes com fator reumatoide positivo é 54,76% e 45,24%, respectivamente, e como o valor p do teste foi menor que 0,05, podemos concluir que existe associação entre o fator reumatoide e o uso de imunobiológico, onde aqueles que usaram 2 ou mais imunobiológicos têm mais chances de ter fator reumatoide positivo, já que o percentual de pacientes com 2 ou mais imunobiológicos usados é aproximadamente 28% maior nos pacientes com fator reumatoide positivo.

Já com relação ao Anti-CCP, 66,67% daqueles com resultado negativo, usam 1 Imunobiológico e 33,33% usam dois ou mais, enquanto daqueles com Anti-CCP Positivo, 56% usam 1 Imunobiológico e 44% usaram 2 ou mais imunobiológicos. Porém o teste de significância não é significativo, indicando que não existe associação entre Anti-CCP e o uso de outros imunobiológicos.

Na Tabela a1, a seguir, encontramos a comparação da doença dos pacientes com o uso de PPD.

Tabela A1 - Doença vs PPD (mm)

Doença	PPD (mm)				Valor p
	PPD < 5	PPD ≥ 5	Sem resposta	Total	
AIJ	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	

ARTRITE PSORIÁSICA	1 (25%)	3 (75%)	0 (0%)	4 (100%)	0,49
ARTRITE REUMATOIDE	89 (66,42%)	13 (9,7%)	32 (23,88%)	134 (100%)	
ESPONDILITE ANQUILOSANTE	17 (51,52%)	4 (12,12%)	12 (36,36%)	33 (100%)	
STILL	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	

Nota: Foi utilizado o teste exato de Fisher considerando apenas as doenças Artrite reumatoide e espondilite anquilosante.

Fonte: elaborada pela autora.

Como podemos ver, nenhum paciente com AIJ mostrou PPD, 3 pacientes com artrite psoriásica tiveram PPD maior ou igual a 5 mm, que corresponde a 75% daqueles com essa doença, 13 pessoas tiveram PPD maior ou igual a 5 e artrite reumatoide, correspondendo a 9,7%, e 4 pessoas tiveram PPD maior ou igual a 5 e espondilite anquilosante, 12,12%. Realizando o teste de significância notamos valor p 0,49, logo não podemos dizer que esses percentuais são estatisticamente diferentes, ou seja, não existe relação significativa da doença com o uso PPD.

#### Modelo de regressão logístico

Em busca de analisarmos as possíveis relações existentes entre algumas variáveis com a Tuberculose Latente, ajustou-se um modelo de regressão logístico para modelar a probabilidade de ocorrência da Tuberculose Latente.

Os resultados do ajuste para esse modelo são dados na Tabela 14, a seguir.

Tabela 14 - Resultados do ajuste do modelo logístico para modelar o diagnóstico de Tuberculose Latente

Variáveis	Estimativa	Desvio Padrão	z	Valor p
Intercepto	-6,39	2,96	-2,16	0,03
Sexo <sup>Masculino</sup>	-1,75	1,18	-1,48	0,14
IMC	0,18	0,08	2,31	<b>0,02</b>
PPD (mm)	0,82	0,20	4,03	<b>&lt;0,01</b>
Doença <sup>Artrite reumatoide</sup>	-1,15	1,77	-0,65	0,52
Doença <sup>Espondilite anquilosante</sup>	1,19	1,80	0,66	0,51
Tratamentos prévios <sup>2ou+</sup>	-0,52	0,79	-0,66	0,51
Tempo de uso de biológicos	0,00	0,02	-0,04	0,97

Fonte: elaborada pela autora.

Podemos então realizar as interpretações dos coeficientes significantes, realizando uma razão dos Odds, como feito a seguir para cada variável significativa:

#### IMC:

Para a interpretação da relação do diagnóstico de Tuberculose Latente com a variável "IMC", fixamos as demais variáveis e variamos apenas o IMC.



Dividimos então as chances caso o respondente tenha a variação de 1 ponto de IMC, isto é, valor de IMC  $x+1$  dividido por IMC  $x$  ( $x$  é um valor fixo qualquer), veja como fica:

$$\frac{Odds(IMC\ x + 1)}{Odds(IMC\ x)} = e^{0,18} = 1,20$$

Então concluímos que com o acréscimo de 1 ponto no valor de IMC os pacientes possuem aproximadamente 1,20 vezes mais chances de terem diagnóstico positivo para Tuberculose Latente. Portanto, pode-se dizer que o IMC tem relação com o diagnóstico de Tuberculose Latente.

### **PPD:**

Para a interpretação da relação do diagnóstico de Tuberculose Latente com a variável “PPD”, da mesma forma como para o IMC, fixamos as demais variáveis e variamos apenas o PPD. Dividimos então as chances caso o respondente tenha a variação de 1 mm de PPD, isto é, valor de PPD  $x+1$  dividido por PPD  $x$ :

$$\frac{Odds(PPD\ x + 1)}{Odds(PPD\ x)} = e^{0,82} = 2,27$$

Então, concluímos que com o acréscimo de 1 mm de PPD os pacientes possuem aproximadamente 2,27 vezes mais chances de terem diagnóstico positivo para Tuberculose Latente.

## **5.2 Análise do modelo de regressão logístico**

### **5.2.1 Análise de diagnóstico do modelo logístico**

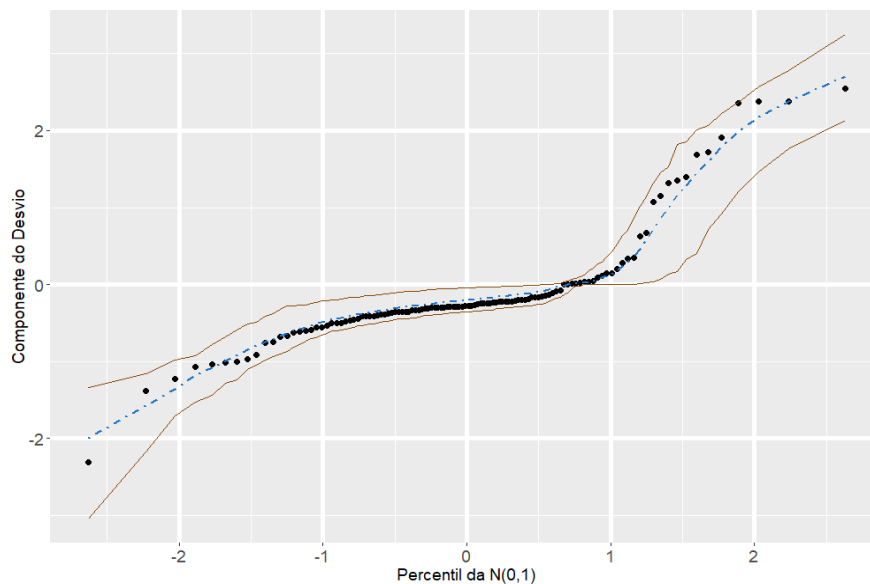
Uma etapa de relevante importância no ajuste de qualquer modelo de regressão é a verificação de possíveis distanciamentos das suposições feitas para o modelo, principalmente para as partes aleatória e sistemática do modelo, que podem causar alguma interferência inferencial ou desproporcional nos resultados do ajuste.

A análise dos resíduos é de suma importância para verificar a qualidade do modelo ajustado. Através dos resíduos podemos realizar, por exemplo, o gráfico de envelope simulado, que busca investigar se a distribuição pressuposta para o modelo é adequada. Esse gráfico trata-se do cruzamento dos resíduos e os quantis da distribuição normal, em que as linhas pontilhadas são as bandas de 95% de confiança para estes valores. São realizadas um total de 100 simulações para compor o intervalo

de confiança esperado para os resíduos, os pontos são aqueles resíduos simulados que estão fora das bandas de confiança. Para a adequação do modelo de regressão ajustado, espera-se que a maior parte dos pontos (resíduos do modelo) estejam entre essas bandas de confiança.

No Gráfico 4 podemos visualizar o gráfico de envelope simulado, e verificar que poucos pontos ficaram fora do intervalo de confiança, logo a distribuição de probabilidades assumida é adequada, sendo válida a aplicação do modelo proposto.

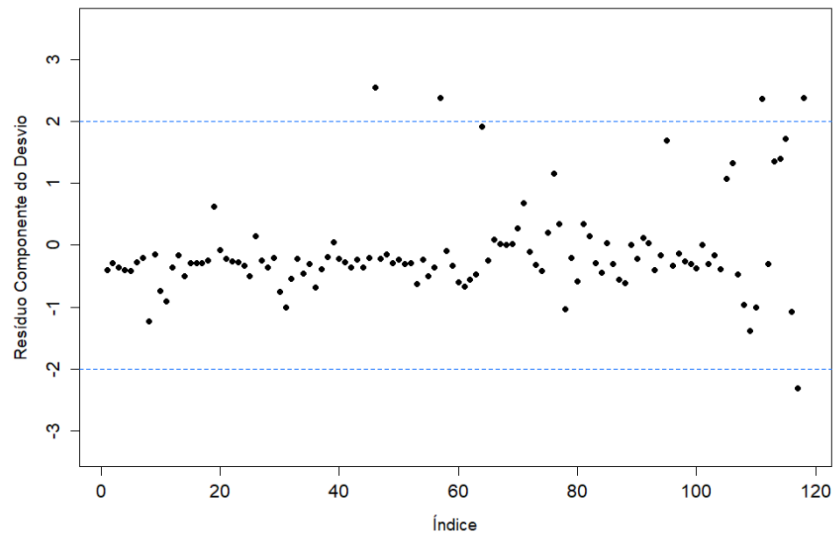
Gráfico 4 - Envelope simulado para testar a distribuição binomial pressuposta no modelo logístico.



Fonte: elaborada pela autora.

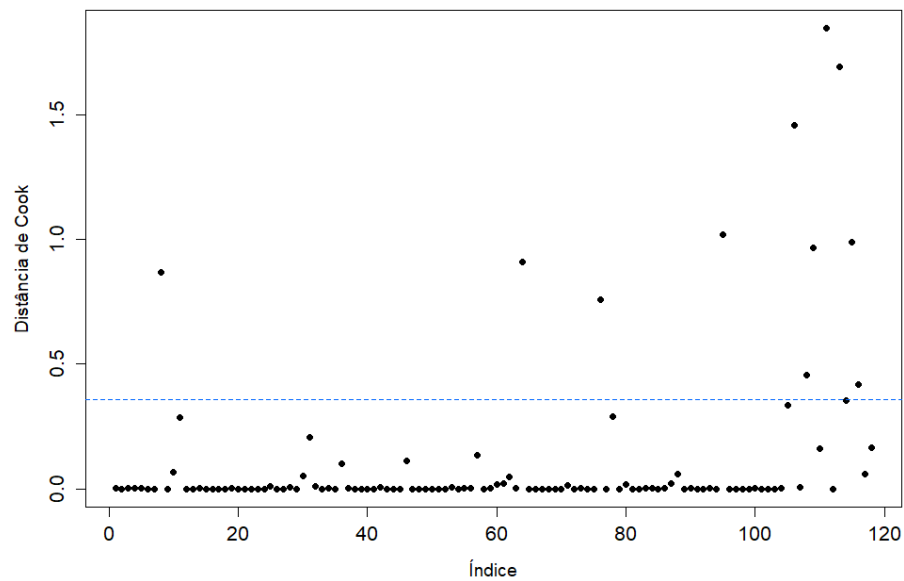
Outra análise de diagnóstico importante é a própria análise dos resíduos. No Gráfico 5 encontram-se os resíduos do modelo, é de se esperar que os resíduos estejam no intervalo entre -2 e 2, e percebe-se que praticamente todos os resíduos estão dentro desse intervalo, logo o modelo parece bem ajustado.

Gráfico 5 - Resíduos do modelo logístico ajustado



Fonte: elaborada pela autora.

Gráfico 6 – Distância de Cook



Fonte: elaborada pela autora.

Para verificarmos também a influência de cada observação, levando em consideração aspectos como estimativas dos parâmetros, valores ajustados etc. torna-se necessário avaliar o impacto de alguma observação nas estimativas, para tal, criamos o gráfico com a distância de *cook* que investiga as observações influentes no ajuste do modelo. No Gráfico 6 podemos ver a distância de *cook* e uma linha pontilhada que representa o ponto de corte para definir se a observação é influente

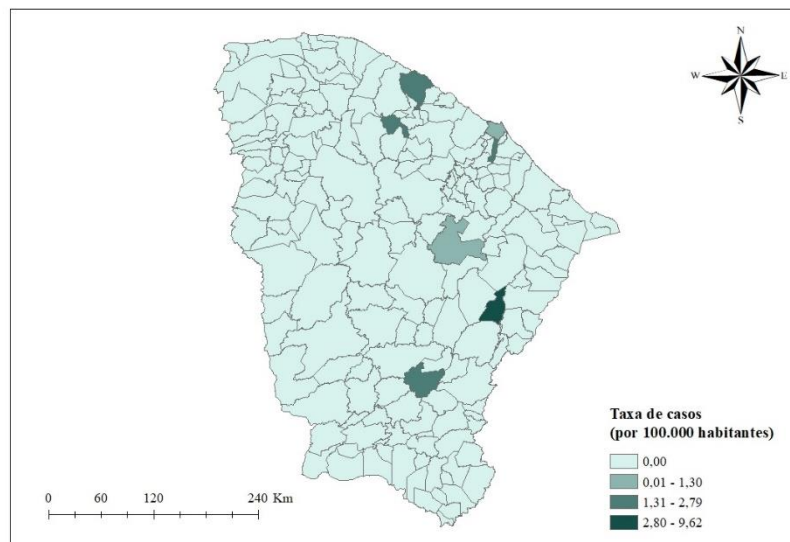
ou não. Vemos que poucas observações se apresentam com valores acima da linha pontilhada, portanto o modelo parece bem ajustado.

Deste modo, podemos concluir que o modelo logístico ajustado é funcional.

### 5.3 Análise espacial

Nas Figuras 9, 10 e 11 são apresentadas as taxas de casos de Tuberculose Latente (por 100.000 habitantes), distribuídas espacialmente pelos municípios do Ceará, bairros da capital cearense e regional de Fortaleza, respectivamente.

Figura 9 – Distribuição espacial da taxa de casos de Tuberculose Latente pelos municípios do Ceará



Fonte: elaborada pela autora.

Para a visualização das variáveis do estudo, de forma espacial, foram criados mapas temáticos. Os mapas temáticos são construídos com base na classificação de um atributo (variável) para cada região, e para cada classe é associada uma cor, que preenche cada área do mapa.

Para a construção dos mapas optou-se por utilizar a taxa de casos por 100.000 habitantes, devido ao fato de que ao utilizar a taxa é possível comparar locais com diferentes tamanhos de população e neutralizar o crescimento populacional.

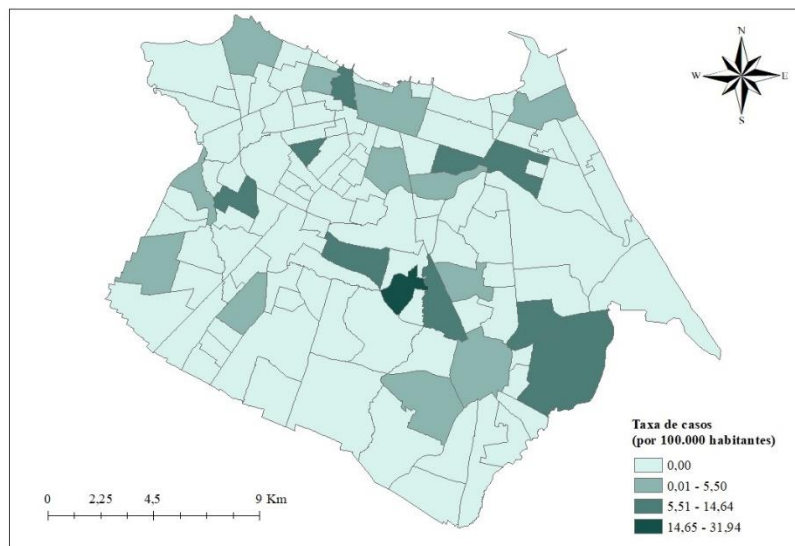
Por exemplo, na Figura 9, o município com maior taxa de casos de Tuberculose Latente foi Jaguaribara (9,62 casos a cada 100.000 habitantes), no

entanto, o número absoluto de casos é naturalmente maior em Fortaleza, por ser o município mais populoso do estado.

Para fins de descrição dos casos, na tabela 15 são apresentados a frequência absoluta, o percentual e a taxa de casos por 100.000 habitantes para cada localidade.

Na Figura 10 podemos observar a distribuição dos casos pelos 119 bairros de Fortaleza, e o que mais se destaca pela taxa é o bairro Lagoa Redonda.

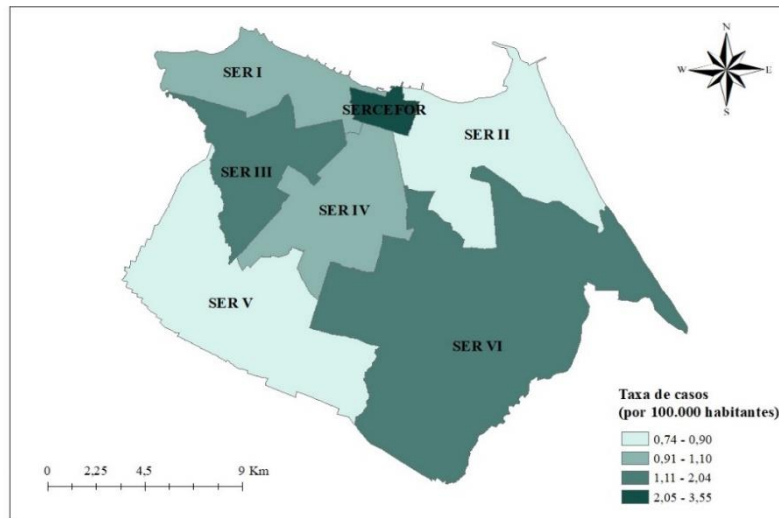
Figura 10 – Distribuição espacial da taxa de casos de Tuberculose Latente pelos bairros da capital cearense



Fonte: elaborada pela autora.

Com relação à distribuição espacial dos casos de Tuberculose Latente pelas regionais de Fortaleza (Figura 11), vemos que a que obteve maior taxa foi a Secretaria Executiva Regional do Centro de Fortaleza (SERCEF), seguida das regionais III e VI. É importante salientar que em todas as regionais ocorreram casos de Tuberculose latente.

Figura 11 – Distribuição espacial da taxa de casos de Tuberculose Latente pelas regionais da cidade de Fortaleza



Fonte: elaborada pela autora.

Tabela 15 - Frequência, Percentual e Taxa de Tuberculose Latente para cada localidade

Local	Frequência	Percentual	Taxa
<b>Bairro</b>			
Amadeu Furtado	1	3,13%	8,56
Bairro de Fátima	1	3,13%	4,32
Barra do Ceará	2	6,25%	2,77
Cajazeiras	1	3,13%	6,92
Carlito Pamplona	1	3,13%	3,44
Castelão	2	6,25%	31,94
Centro	1	3,13%	3,55
Cidade dos Funcionários	1	3,13%	5,50
Cocó	3	9,38%	14,64
Dionísio Torres	1	3,13%	6,40
Genibaú	1	3,13%	2,48
Henrique Jorge	2	6,25%	7,42
Jacarecanga	1	3,13%	7,17
José de Alencar	1	3,13%	6,25
Jangurussu	1	3,13%	1,98
Lagoa redonda	4	12,50%	14,37
Messejana	1	3,13%	2,41
Granja Lisboa	2	6,25%	3,85
São João do Tauape	1	3,13%	3,63
Serrinha	2	6,25%	6,96
Vicente Pinzon	1	3,13%	2,21
Vila Manoel Sátiro	1	3,13%	2,64
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100,00%</b>	<b>-</b>
<b>Regional</b>			
I	4	12,50%	1,10
II	3	9,38%	0,90

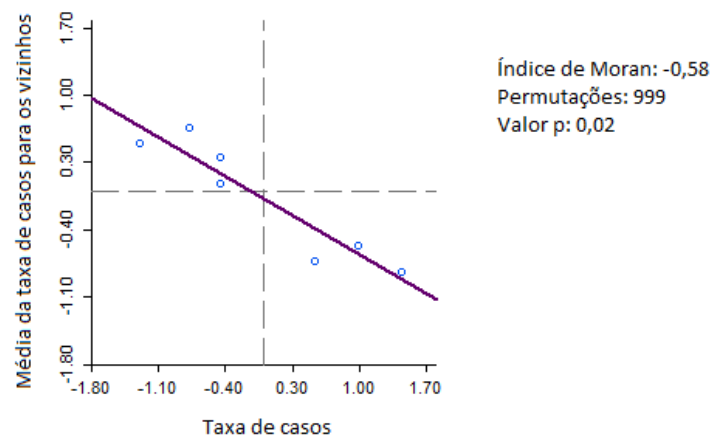
III	6	18,75%	1,67
IV	3	9,38%	1,07
V	4	12,50%	0,74
VI	11	34,38%	2,04
SERCEFOR	1	3,13%	3,55
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100,00%</b>	<b>-</b>
<b>Municípios</b>			
Fortaleza	32	82,05%	1,30
Iguatu	2	5,13%	2,07
Itaitinga	1	2,56%	2,79
Itapajé	1	2,56%	2,07
Jaguaribara	1	2,56%	9,62
Quixadá	1	2,56%	1,24
Trairi	1	2,56%	1,94
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>100,00%</b>	<b>-</b>

Nota: A taxa calculada é por 100.000 habitantes.

Fonte: elaborada pela autora.

O índice de Moran (Figura 4) apresentou uma associação espacial negativa ( $I = -0,58$ ), ou seja, há indícios de que a taxa de casos de Tuberculose Latente em uma regional, seja dissemelhante dos valores de taxa de Tuberculose Latente nas regionais vizinhas. Ao realizar o teste de pseudo-significância, para avaliar se o índice obtido é válido estatisticamente, obteve-se um valor p igual a 0,02, portanto, considerando um nível de significância de 5%, rejeita-se a hipótese nula de inexistência de auto correlação espacial entre as regionais, pois o valor p é menor do que o nível de significância adotado.

Figura 12 – Diagrama de espalhamento de Moran da taxa de casos de Tuberculose Latente nas regionais de Fortaleza



Fonte: elaborada pela autora.

## 6 DISCUSSÃO

Na literatura existem poucos estudos que relacionam risco de Tuberculose em pacientes reumáticos em uso de anti-TNF no Brasil. Entretanto, é um tema de muita relevância, tendo em vista ainda a grande incidência em nosso país.

As doenças auto imunes acometem mais mulheres. (MOTA et al., 2011). Isso foi observado na análise de dados nesse estudo que, do total de 173 pacientes com doenças reumáticas, o sexo feminino prevaleceu  $n = 135$  (78,03%). Essa prevalência foi vista também em estudos similares. (GARZIERA et al., 2017; SARGIN et al., 2018). Dos 173 pacientes em estudo, 134 possuem artrite reumatoide (77,46%), 33 possuem espondilite anquilosante (19,08%), 4 (2,31%) artrite psoriática, 1 paciente (0,58%) AIJ e 1 (0,58%) Stiiill, estatística semelhante a outros relatos na literatura (GARZIERA et al., 2017; GOMES et al., 2015). Provavelmente, a paciente que foi identificada com AIJ, recebeu o diagnóstico ainda precoce, na infância ou na adolescência, e o paciente com Still deve ter sido caracterizado com CID correspondente às doenças em análise no sistema de dados utilizado. Todos esses dados foram provenientes, principalmente do serviço público HGCC (SUS).

Com relação às ocupações dos pacientes em estudo vimos que nem todos informaram, porém as de destaque foram de indivíduos autônomos e aposentados. Não observamos grande valorização nos prontuários relacionada à ocupação dos pacientes. Isso deve ser levado em consideração, tendo visto que as doenças reumáticas causam grande incapacitação dos indivíduos portadores, gerando grandes gastos para o país.

A idade média dos pacientes analisados foi de aproximadamente 52 anos semelhantes a outros estudos. (GARZIERA et al., 2017; SARGIN et al., 2018). Normalmente, indivíduos predispostos às doenças em análise desenvolvem os sintomas na idade adulto jovem, 20 a 40 anos. Provavelmente, a média de idade deu elevada, devido termos, nessa amostra, pacientes que possuem a patologia em média a 81,83 meses, conforme análise estatística. A dificuldade de acesso ao sistema público de saúde leva também a termos diagnósticos tardios e a patologias subdiagnosticadas.

Concluimos que existe associação entre as variáveis “Tempo de diagnóstico” e “Número de tratamentos prévios”, onde o tempo de diagnóstico de quem utilizou dois ou mais tratamentos prévios é estatisticamente maior do que o



tempo de diagnóstico de quem utilizou apenas um tratamento prévio. Essa correlação fica fácil de compreender, pois à medida que o tempo de diagnóstico aumenta, o número de tratamentos prévios utilizados também.

De acordo com Campos et al. (2015), o indivíduo que é portador de artrite reumatoide tem maior risco cardiovascular fatal em 10 anos, pelas próprias características da doença. Além disso, existe grande associação do aumento do Índice de Massa Corpórea (IMC) e circunferência abdominal com aumento do risco cardiovascular. (REZENDE et al., 2006).

Nesse estudo, o IMC médio dos pacientes foi de 28,23, sobrepeso. Isso significa que possa haver um risco aumentado de doenças cardiovasculares nesses indivíduos e talvez potencializado pela doença auto imune. Entretanto, quando pensamos em risco de infecção por desnutrição, o IMC seria um fator protetor.

Devido ao fato de a coleta ter sido feita em maior número em serviço de referência do SUS, nem todos os pacientes conseguiram realizar exames de anticorpos para a contribuição no diagnóstico. Por esse motivo, o fator reumatoide foi positivo em 42 pacientes (24,28%) e negativo para 23 pacientes (13,29%) e o anti-ccp foi positivo em 25 pacientes (14,45%) e negativo em 18 pacientes (10,40%). Apesar disso, foi possível concluir que existe associação entre o fator reumatóide e o uso de imunobiológico, onde aqueles que usaram 2 ou mais imunobiológicos têm mais chances de ter fator reumatóide positivo. O mesmo não foi observado com o anti - CCP.

Com relação ao início de imunobiológico, a média de tempo de uso de biológico foi de 33,91 meses, com desvio-padrão de 21,78 meses. Os valores mínimos e máximos para essa variável foi de 1 e 96 meses, respectivamente. Alguns pacientes podem chegar com grande ativação da doença, sendo adotado como primeiro tratamento o imunobiológico, enquanto outros pacientes passam por todas as opções de tratamento para depois terem a necessidade de terapia biológica.

Alguns estudos relatam a prevalência de ILTB em pacientes com doenças reumáticas. Entretanto, existiram diferenças estatísticas entre as doenças e os medicamentos usados pelos paciente analisados. (GARZIERA et al., 2017; LEÓN et al., 2005; LEÓN et al., 2012).

Em Fortaleza, um estudo foi realizado com 157 pacientes candidatos ao uso de infliximabe, a prevalência geral de ILTB foi de 13,4%. Em Recife, uma análise foi feita avaliando 48 pacientes com AR que faziam uso de prednisona, com uma dose

média de  $12,7 \pm 6,7$  mg/dia, encontrando uma baixa prevalência de ILTB (14,6%). (CALLADO et al., 2011; ANTON et al., 2019). É importante observar que podem ter ocorrido valores falsos negativos em Fortaleza, pois não foi especificada a presença de prednisona no tratamento. De acordo com Brasil (2018), doses  $> 15$  mg de prednisona podem alterar o resultado do PPD, provavelmente pelo estado de imunossupressão.

Em São Paulo, um estudo avaliou 202 pacientes com AR, dos quais 32,7% tiveram diagnóstico de ILTB, entretanto mais de 80% dos pacientes faziam uso de prednisona. (BONFIGLIOLI et al., 2014). Em Porto Alegre, um estudo incluiu 176 pacientes com doenças reumatológicas dos quais 89 AR, 49 EA e 31 AP. Também em uso de prednisona demonstrou uma prevalência de ILTB de 29,5%. (GARZIERA et al., 2017). Prevalência semelhante a Porto Alegre foi encontrada no Peru (29,4%). (LEÓN et al., 2005).

Estudo realizado na Índia, onde há alta prevalência de TB, evidenciou uma prevalência de ILTB de 20,4%, que não foi afetada pelo uso de MTX, mas que foi menor em pacientes com uso recente de corticosteroides (3%) em comparação com pacientes que não os usaram nos últimos três meses. (AGARWAL et al., 2014). Quando analisamos no presente estudo “Tratamento prévio” e “biológicos utilizados, não obtivemos associação entre as variáveis citadas com a tuberculose latente, pois o valor p obtido com o teste de significância foi maior que o nível de significância adotado de 5%. A falha de informações nos prontuários podem ter corroborado para esses achados.

Entretanto, foi possível observar que aqueles que fizeram uso de AINE possuíram comportamento oposto aos outros medicamentos, de forma que, dos 6 pacientes que tomaram esse medicamento, 5 foram diagnosticados com Tuberculose Latente, isso é relevante, apesar do N baixo, p foi 0,04, significativo a 5% de significância, indicando que provavelmente esse medicamento tem relação com a Tuberculose Latente. Provavelmente, tivemos bem mais pacientes em uso de AINE, entretanto esse dado, às vezes, não é relatado pelo paciente e não é questionado pelo médico.

De acordo com Sargin (2018), os testes IGRA, em seu estudo, não foram alterados em pacientes antes da vacinação BCG e demonstrou ser fundamental em identificar ILTB em paciente em uso de corticoterapia., com boa sensibilidade e especificidade.

Em um estudo realizado, o PPD demonstrou-se falho na investigação da infecção tuberculosa latente, demonstrando uma baixa especificidade. Além disso, em pacientes com psoríase mostrou resultados duvidosos. (LIMA et al., 2011).

Nesse presente, de 173 pacientes analisados em uso de Anti – TNF, 39 (22,54%) foram diagnosticados com Tuberculose Latente, semelhança observada em alguns estudos relatados. Entretanto, esperava-se um número maior. Isso se deve à falha na coleta dos dados por inconsistências ou ausência de informações nos prontuários, por exemplo: muitos tinham PPD e Rx de tórax, mas não havia sido registrado o contato prévio com TB, durante a anamnese rotineira.

Com o objetivo de sabermos qual o critério de maior força para o diagnóstico de ILTB, encontramos que dos 39 pacientes diagnosticados com Tuberculose Latente, 24 foram positivos, o que corresponde a 61,54% dos pacientes com Tuberculose Latente. Já o PPD foi a segunda maior frequência dos critérios para diagnóstico de Tuberculose Latente, onde 20 pacientes tiveram PPD maior ou igual a 5, que é 51,28% do total de pacientes com Tuberculose Latente. Por fim, o exame de raio-x deu alterado em apenas 11 pacientes, que corresponde a 28,21% do total de pacientes com Tuberculose Latente.

Sobre a associação das doenças reumáticas com a positividade do PPD, concluímos que não existe relação significativa da doença com o uso PPD. No entanto, um estudo realizado por Gomes (2015), mostrou que a positividade do PPD nos pacientes com EA (37,6%) do que na AR (12,8%), na AP (18,8%) e na AIJ (6,8%) ( $p < 0,001$ ).

Esse questionamento de qual critério tem maior força é muito importante, pois, no Ceará, apesar de termos tido uma redução na incidência de Tuberculose, em 2017 ainda tivemos 3.076 casos de TB no Ceará, dos quais 1.847 foram notificados apenas em Fortaleza. (CEARÁ, 2018). Infelizmente, nos últimos anos o Ceará sofreu com a falta de PPD no mercado e pela falta de recursos financeiros, a grande maioria dos pacientes não realizou o IGRA. A recomendação do ACR é de que os pacientes que vivem em cenários de alta incidência de TB devem ser testados anualmente para LTBI. (SINGH et al., 2012; SINGH et al., 2016).

Apesar de termos métodos de rastreio para ILTB, é essencial o médico individualizar a avaliação do risco de ILTB, não apenas levando em consideração o imunobiológico ou a duração do tratamento. (FERNÁNDEZ; AGUARDO, 2018).

Aqueles pacientes diagnosticados com ILTB tiveram tempo médio de uso do isoniazida de 6 meses, tendo alguns pacientes que não concluíram a terapia, fazendo apenas por 3 meses e outros que prolongaram por 9 meses. Como mostra a literatura, o uso de 270 doses, ou seja 9 meses de tratamento, protege mais do que o uso de 180 doses. (COMSTOCK, 1999).

A maioria dos paciente foi conduzida de acordo com o protocolo do MS, pois 140 pacientes, que corresponde a 80,92% do total, iniciaram DMARDS sintéticos antes de DMARDS biológicos. (BERTOLO et al., 2007). Quando utilizados imunobiológicos, os mais usados foram o adalimumabe (52%), infliximabe (24,86%) e certolizumabe (21,39%), provavelmente explicado pelo tempo disponível o mercado.

De acordo com Sampaio-Barros e Van Der Horst- Bruinsma (2014), Os anti TNF foram os primeiros imunobiológicos prescritos para o tratamento das doenças reumáticas AR e EA. Hoje, representam uma grande linha de tratamento para essas doenças, melhorando os sinais e sintomas nesses pacientes. Entretanto, essa classe de imunobiológicos apresenta um grande efeito adverso: infecção. Além disso, o tipo de imunobiológico associado interfere na reativação dessa infecção. A reativação da ILTB é de três a quatro vezes mais frequente em indivíduos que usam anticorpos monoclonais do que os receptores solúveis. De acordo com Cantini et al. (2017), em relação aos imunobiológicos não anti-TNF, o risco de reativação de TB em paciente em uso de imunobiológicos não anti-TNF é insignificante. No presente estudo, não houve associação do uso prévio de outros imunobiológicos desenvolverem Tuberculose Latente.

Em um estudo, onde 175 pacientes estavam em tratamento com anti-TNF, 60 pacientes tiveram ILTB, sendo tratados com INH por 9 meses, além de seu tratamento anti-TNF. Dos 60 pacientes, 4 desenvolveram TB. Esse diagnóstico ocorreu após  $37,5 \pm 27$  (intervalo: 18-84) meses de tratamento anti-TNF. Em alguns desses paciente com TB ativa também foram encontrados outros Mycobacterium spp.: M. bovis e M. Genavense ( ). (AKYUZ, 2019).

Antes do início da terapia imunobiológica é fundamental o rastreio de ILTB para a redução de morbidade e mortalidade relacionadas a essa patologia. Em um relato de caso foi demonstrado um caso de TB doença durante tratamento com infliximabe, sem qualquer rastreio para ILTB. (TORRES-CASTIBLANCO, 2018).

De acordo com Busquets-Perez et al. (2017) pode haver conversão do PPD. Esse estudo foi realizado com 140 pacientes que demonstraram que 4,28%

(n=6) dos pacientes em tratamento que não realizaram tratamento para ILTB, tiveram uma conversão do PPD e isso ocorreu nos dois primeiros anos, em metade desses pacientes.

Das 173 pessoas da amostra, apenas 4 (2,31%) foram diagnosticadas com Tuberculose , sendo que dois eram portadores de artrite reumatoide e 2 espondilite anquilosante, dois tiveram Tuberculose pulmonar, um teve Tuberculose ganglionar e um no peritônio, e todos receberam o diagnóstico de ILTB previamente. É importante ressaltar que apenas 2 pacientes fizeram tratamento para ILTB, 1 não realizou e 1 não foi informado. Com esses dados obtivemos a realidade que o imunobiológico pode sim predispor Tuberculose , no início ou no meio do tratamento. Esse dado, também foi observado em um estudo com 176 paciente em uso de imunobiológico (anti-TNF), onde houve seis casos de TB ( 3,4%). (GARZIERA et al., 2017).

Foram cruzados dados relacionados a variáveis sexo, idade, IMC, tipo de doença, tempo de diagnóstico, fator reumatoide, anti-CCP e tempo de uso de biológico com o diagnóstico de Tuberculose Latente para avaliar associações entre eles. No entanto, não houve associação estatisticamente significativa, ao nível de 5% de significância. Uma vez que os valores p obtidos foram maiores que o nível de significância de 0,05.

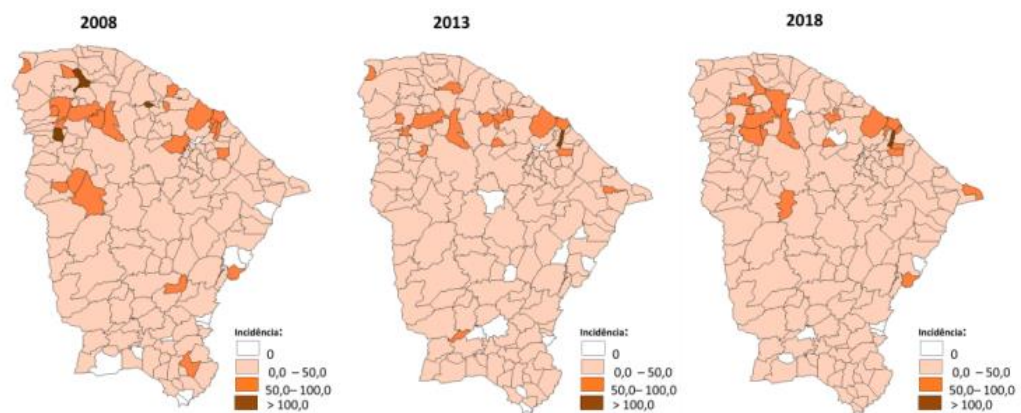
A presença de significância estatística entre o diagnóstico de Tuberculose Latente e a Tuberculose , de forma que, como esperado, aqueles que tiveram diagnóstico positivo para Tuberculose Latente possuem mais Tuberculose é um fator adicional de importância e que devemos seguir a recomendação do MS e ACR para a triagem desses pacientes com doenças reumáticas. Nesse estudo, foi visto que 10% daqueles com TB latente foram diagnosticados com Tuberculose e 0% daqueles com diagnóstico negativo de TB latente não foram diagnosticados com essa doença.

O município com maior taxa de casos de Tuberculose Latente foi Jaguaribara (9,62 casos a cada 100.000 habitantes), no entanto, o número absoluto de casos é naturalmente maior em Fortaleza, provavelmente por ser o município mais populoso do estado. No último boletim epidemiológico, registrando a situação epidemiológica da Tuberculose por município de residência no Ceará, 2016 e 2017, a incidência foi de 8,9 casos/100 mil habitantes, em 2016 e 2017, e 17,7 casos/ 100 mil habitantes em 2018. (CEARA, 2017). Nessa análise houve 18 municípios que silenciaram os dados em relação a esse problema de saúde pública. Dos que

notificaram. Os municípios que registraram mais casos foram o de Itaitinga, o qual concentra grande parte das unidades prisionais do estado, com incidência acima de 100 casos por 100 mil habitantes nesses dois anos e o município de Altaneira na região do Cariri que apresentou incidência de 107,9 por 100 mil habitantes. (CEARÁ, 2017). Em 2018, provavelmente pelo aumento das unidades notificadoras de casos de Tuberculose na rede de serviço, o município de Sobral apresentou a maior incidência da doença, com uma média de 76,5 por 100 mil habitantes (155 casos). (CEARÁ, 2018).

Com relação aos bairros de Fortaleza, realizamos a distribuição dos casos pelos 119 bairros de Fortaleza, e o que mais se destaca pela taxa é o bairro Lagoa Redonda. De acordo com Campelo (2018), a população estimada nesse bairro em 2017 era de 29946 habitantes, onde foram registrados 7 casos de TB pulmonar, com incidência de TB 23,4 casos por 100.000 hab . Em 2017, o bairro que apresentou a maior incidência foi Manuel Dias Branco com 451,9 casos/100 mil hab. (CAMPELO, 2018).

Figura 13 - Incidência de Tuberculose segundo município de residência, Ceará (2008, 2013 e 2018\*)



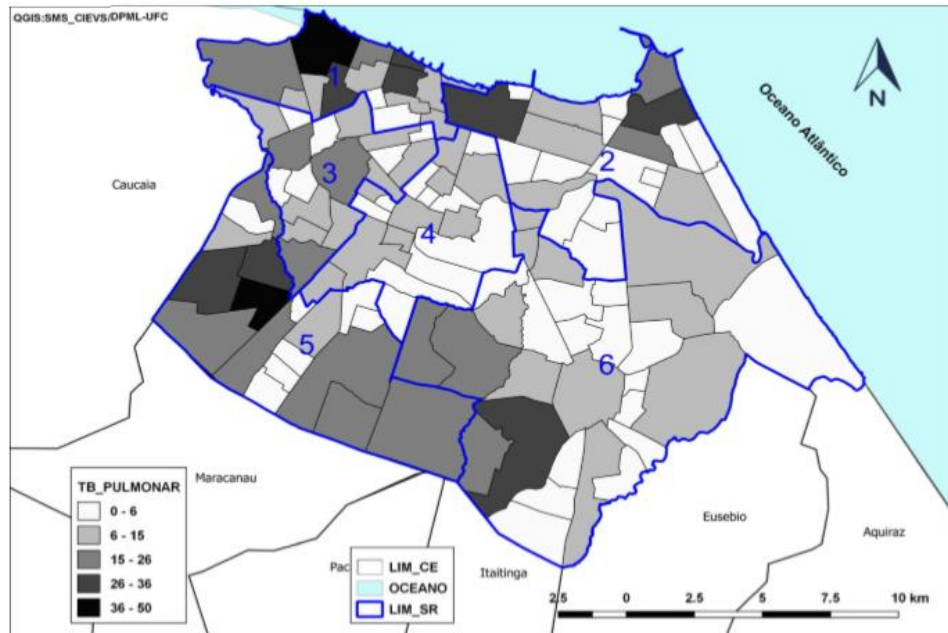
Fonte: SESA/COVIG/NUVEP – Sinan \* Dados parciais sujeitos à revisão

Fonte: SESA/COVIG/NUVEP – Sinan.

A regional que obteve maior taxa foi a SERCEFOP (regional II), seguida das regionais III e VI. É importante salientar que em todas as regionais ocorreram casos de Tuberculose Latente.

Os dados liberados pela secretaria de saúde do estado do Ceará de 2017, mostram que a regional que mais possui casos de TB é a regional V.

Figura 14 - Mapa de distribuição dos casos de tuberculose por regional e por bairro na cidade de Fortaleza-Ceará, no ano de 2017



Fonte: CAMPELO, 2018.

Tabela 16 – Frequência dos casos de tuberculose por regional administrativa em Fortaleza, Ceará no ano de 2017

**ANEXO E - Frequência dos casos de tuberculose por regional administrativa em Fortaleza, Ceará no ano de 2017.**

Regional	Quantidade de casos	IDH
Regional 1	260	0,343
Regional 2	206	0,583
Regional 3	164	0,377
Regional 4	103	0,431
Regional 5	268	0,247
Regional 6	244	0,304

Fonte: CAMPELO, 2018.

## 7 CONCLUSÃO

As doenças reumáticas que são tratadas com imunobiológicos (anti-TNF) mais prevalentes são AR e EA, com média de tempo de diagnóstico de 81,81 meses. A média de idade dos pacientes portadores dessas patologias é de 52 anos e o sexo mais prevalente é o feminino. Todos os pacientes fizeram uso de anti-TNF, com média de uso de 33,91 meses, sendo o Adalimumabe o mais utilizado (52,02%) e também o mais presente nos casos de ILTB.

Aproximadamente 76% dos indivíduos analisados foram rastreados para ILTB. O critério mais forte para o diagnóstico de ILTB foi a presença de contato prévio com indivíduos infectados pelo *M. tuberculosis*.

Todos os pacientes que apresentaram Tuberculose (n=4) foram diagnosticados com ILTB. O tratamento com isoniazida não impediu que 2 pacientes que tiveram ILTB desenvolvessem TB doença.

A maioria dos pacientes apresentaram boa adesão ao tratamento para ILTB. Dos 39 pacientes com ILTB, 24 realizaram tratamento para ILTB, sendo que 21 realizaram o tratamento de forma completa completo, com boa adesão.

O corticoide parece ser um fator de confusão nos estudos correlacionados, causando falso negativo nos resultados de PPD, o que não foi possível demonstrar com esse estudo. Provavelmente, como mostrado acima, os AINES também possam estar relacionados à imunossupressão.

É fundamental termos registros completos acerca dessas informações (PPD, raio-x de tórax e relato de contato prévio com TB) em prontuários médicos para realizarmos tratamento para ILTB. Dessa forma, reduzindo o risco de reativação da Tuberculose nesses pacientes.

Enfim, concluímos que os paciente devem fazer a triagem para ILTB pré tratamento para imunobiológico (anti – TNF) e, também, necessitam fazer essa avaliação anualmente, em uso de anti –TNF.



## REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S.H.I.V. **Imunologia celular e molecular**. 7. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
- AJENE et al. Patógenos entéricos e artrite reativa: uma revisão sistemática de artrite reativa associada a *Campylobacter*, *Salmonella* e *Shigella*. **SAÚDE POPULAR NUTR** , [SL], v. 31, n. 3, p. 299-307, conjunto. 2013.
- AKYUZ, F et al. Inflammatory bowel disease and mycobacteria: how much can we trust isoniazid prophylaxis during antitumor necrosis factor therapy? **Eur J Gastroenterol Hepatol**. 2019 Apr 5. doi: 10.1097/MEG. 0000000000001403.
- AGARWAL et al. **Steroids decrease prevalence of positive tuberculin skin test in rheumatoid arthritis**: Implications on anti-TNF therapies. *Interdiscip. Perspect Infect Dis*. 2014;2014:430134. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/430134>. PMID:24707285. Acesso em: 01 maio 2019.
- ANTON et al. Infecção latente por Tuberculose em pacientes com doenças reumáticas. **J Bras Pneumol.**, 2019;45 (2): e 20190023.
- ALETAHA et al. (2010). Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. **Annals of the Rheumatic Diseases**. 2010;69:1580-1588.
- ANANDARAJAH, A P; RITCHLIN, C T. The diagnosis and treatment of early psoriatic arthritis. **Nat Rev Rheumatol** 2009; 5: 634 -41. doi: 10.1038/nrrheum.2009.210. Epub 2009 Oct 6.
- BAETEN, D et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. **N Engl J Med**. 2015; 373: 2534-48.
- BARRIE, A.; REGUEIRO M. Biologic Therapy in the Management of Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. **Inflamm Bowel Dis**, Volume 13, Number 11, November 2007; 1424-9.
- BÉRTOLO, Manoel Barros et al. Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 47, n. 3, p. 151-159, jun. 2007. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0482-50042007000300003>. Acesso em: 01 maio 2019.
- BOMBARDA et al. Imagem em tuberculose pulmonar. (**J. Pneumol**. 2001;27(6):329-340).

BONFIGLIOLI, K R et al. LTBI screening in rheumatoid arthritis patients prior to anti-TNF treatment in an endemic area. **Int J Tuberc Lung Dis**. 2014 Aug; 18(8):905-11. doi: 10.5588/ijtld.13.0755.

BOSCH, F.V.D et al. Manejo clínico da artrite psoriásica. **The Lancet** , [SL], v. 391, n. 2 de jun. 2018.

BOURIKAS, L. A ; PAPADAKIS, K. A. Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease. **Inflamm Bowel Dis**. 2009;15(12): 1915–1924.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim epidemiológico**: TB. Brasil, mar. 2018. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/26/2018-009.pdf>. Acesso em: out. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose . “**Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**”. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Programa Nacional de Controle de TB**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2018.

BUSQUETS-PÉREZ, N et al. How many patients with rheumatic diseases and TNF inhibitors treatment have latent tuberculosis? **Reumatol Clin**. 2017 Sep - Oct;13(5):282-286. doi: 10.1016/j.reuma.2016.05.006. Epub 2016 Jul 6.

CAMPOS et al. Assessment of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis using the SCORE risk index. **Rev. Bras. Reumatol**. 2016; 56: 138 -44.

CATRINA, A.; DEAN, K.; SCHER, J (2016). Gene, environment, microbiome and mucosal immune tolerance in rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford)**. 2016 Mar; 55(3): 391–402.

CASADEVALL, Nicole; FLOSSMANN, Oliver; HUNT, David. Evolução dos agentes biológicos: como as drogas estabelecidas podem se tornar menos seguras. **BMJ** , [SL], v. 357, n. J1707, p. 1-7, abr. 2017.

CALLADO et al. Baixa prevalência de PPD reativo prévia ao uso de infliximabe: estudo comparativo em população amostral do Hospital Geral de Fortaleza. **Rev Bras Reumatol**. 2011;51(1):46-52.

CAMPELO, T. A. **Caracterização molecular de isolados de Mycobacterium tuberculosis droga resistente em unidade de referência em Fortaleza, Ceará**. 2018. 101 f. Dissertação (Mestrado em Patologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018.

CANTINI, F et al. Risk of Tuberculosis Reactivation in Patients with Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Psoriatic Arthritis Receiving Non-Anti-TNF-

Targeted Biologics. **Mediators Inflamm.** 2017;2017:8909834. Doi: 10.1155/2017/8909834. Epub 2017 Jun.

CEARÁ. Secretaria de Saúde. **Boletim epidemiológico**: TB. Fortaleza, mar. 2018. Disponível em: [www.saude.ce.gov.br/index.php/boletins](http://www.saude.ce.gov.br/index.php/boletins). Acesso em: out. 2018.  
CHEETI, A; RAMPHUL, K. **Artrite Reactiva** (Síndrome de Reiter) [Atualizado em 18 de novembro de 2018]. Em: StatPearls [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): Publicação StatPearls; 2019 jan-. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499831/Muilu P, Rantalaiho V](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499831/Muilu_P,_Rantalaiho_V), Acesso em: 01 maio 2019.

CLAUDEPIERRE, P. **Spondyloarthritis**: a window of opportunity? *Joint Bone Spine*.2014;81:197–9.

CLEGG, D. O et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. **Arthritis Rheum.** 1996; 39: 2013–20.

CLEGG, D. O; REDA, D. J, ABDELLATIF, M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: A Department of Veterans Affairs cooperative study. **Arthritis Rheum.** 1999 Nov;42(11):2325-9.

COHEN, S. B et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty weeks. **Arthritis Rheum**, 2006. 54 (9): 2793-806.

COHN, D. I et al. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. **Am j Respir Crit Care Med**, v. 161, n. 4, p. 221–247, 2000.

COMSTOCK, G. W. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int j Tuberc Lung Dis*, v. 3, p. 847–50, out. 1999.

CORREIA, J.W et al. **Infection** (2009) 37: 138. Disponível em : <https://doi.org/10.1007/s15010-008-7398-3>. Acesso em: 01 maio 2019.

COSTA, Álvaro Furtado; LÁZARI, Carolina S.; LEITE, Olavo H. M.. Situação atual da Tuberculose . **Revista Paulista de Reumatologia**, São Paulo, v. 4, n. 13, p. 6-10, 2014.

COSTA, Álvaro Furtado; LÁZARI, Carolina S.; LEITE, Olavo H. M.. Tuberculose Latente: rastreamento, métodos diagnósticos e tratamento. **Revista Paulista de Reumatologia**, São Paulo, v. 4, n. 13, p. 11-16, 2014.

CRUZ, B. A. Terapia Biológica em Outras Doenças Auto-Imunes. **Rev. Bras. Reumatol.** , [SL], v. 47, n. 6, p. 446-449, dez/2007.

DAVEY-RANASINGHE, N; DEODHAR, A. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. **Curr Opin Rheumatol.** 2013; 25: 509-16. Dissertação

(mestrado) - Universidade Federal do Ceará. Departamento de Patologia e Medicina Legal, Programa de Pós Graduação em Patologia, Fortaleza, 2018.

DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA. **Obesidade** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. - Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 108 p. il. - (Cadernos de Atenção Básica, n. 12) (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

EDWARDS, C. J et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). **Ann Rheum Dis** 2016; 75: 1065–73.

ERICSSON, A et al. (2014) Segmented filamentous bacteria: commensal microbes with potential effects on research. **Comp Med** 64(2):90–98.

FERNÁNDEZ-RUIZ, M; AGUADO, J. M. Risk of infection associated with anti-TNF- $\alpha$  therapy. **Expert Rev Anti Infect Ther.** 2018 Dec;16(12):939-956. doi: 10.1080/14787210.2018.1544490. Epub 2018 Nov 7.

FIRESTEIN, G. S et. al. **Kelley's Text of Rheumatology**, 2013:70(2)1113 p.

FITZGERALD, O; WINCHESTER, R. Editorial: emerging evidence for critical involvement of the interleukin-17 pathway in both psoriasis and psoriatic arthritis. **Arthritis Rheumatol.** 2014; 66: 1077-80.

GARCÍA-KUTZBACH, A et al. Epidemiology of spondyloarthropathies in Central America. **Am J Med Sci** 341(4): 295-297.

GARZIERA ,G et al. Latent tuberculosis infection and tuberculosis in patients with rheumatic diseases treated with anti-tumor necrosis factor agents. **Clin Rheumatol.** 2017 Aug; 36(8):1891-1896. doi: 10.1007/s 10067-017-3714-6. Epub 2017. Jun 6.

GIONCHETTI, P; CALABRESE, C; RIZZELLO F. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies. **J Rheumatol Suppl.** 2015;93:21–3.

GOMES, Carina Mori Frade et al. Incidence of active mycobacterial infections in Brazilian patients with chronic inflammatory arthritis and negative evaluation for latent tuberculosis infection at baseline - A longitudinal analysis after using TNFa blockers. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s.l.], v. 110, n. 7, p. 921-928, nov. 2015. FapUNIFESP (SciELO).

GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2018. **Geneva:** World Health Organization; 2018.

HOCHBERG, M. C et al. **Rheumatology.** 6ª. ed. 2015:6(1)706p.  
IRAHETA, A et al. Artrite reativa: atualização 2018. **Clinical Rheumatology**, [SL], fev. 2018.

JENKINS et al. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: A Guide to Therapy. **The American Journal of the Medical Sciences**, Volume 323 , Issue 4 , 171 – 180, 2011.

KARREMAN, M. C et al. The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. **J Crohns Colitis**. 2016;4:199.

KAUSHANSKU, K et al. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis-beta (lymphotoxin) stimulate the production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, macrophage colony-stimulating factor, and IL-1 in vivo. **J Immunol**. 1988 141: 3410-5.

KAUTIAINEN, H et al. Increasing incidence and shifting profile of idiopathic inflammatory rheumatic diseases in adults during this millennium. **Clin. Rheumatol**. 2018 Sep 2.

KEYSTONE, E. C et al. Continued benefit of Tocilizumab plus disease-modifying antirheumatic drug therapy in patients with rheumatoid arthritis and inadequate clinical responses by week 8 of treatment. **The Journal of Rheumatology**, v. 41, n. 2, p. 216-226, 2014.

KJ 1. et al. A artrite reumatoide e a psoríase: um ensaio clínico multinacional, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo. **Arthritis Rheum**. [SL], v. 50, n. 6, p. 1939-50, jun. 2004.

KREMER, J. M. Selective costimulation modulators: a novel approach for the treatment of rheumatoid arthritis. **J Clin Rheumatol**. 2005;11:S55–62.

LAURINDO, Iêda Maria Magalhães. O risco de Tuberculose com o uso de biológicos não anti-TNF- Existe necessidade de rastreamento da TBL? **Revista Paulista de Reumatologia**, São Paulo, v. 4, n. 13, p. 29-34, 2014.

LOWES, M. A et al, Immunology of psoriasis. **Annu Rev Immunol** 2014; 32: 227-55.

LONGO, D. L et al. **Manual de Medicina de Harrison**. 18ª. ed. Porto Alegre: AMGH, 2013.

LIMA, Emerson Vasconcelos de Andrade et al. Investigação de infecção tuberculosa latente em pacientes com psoríase candidatos ao uso de drogas unobiológicas. **An Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro , v. 86, n. 4, p. 716-724, Aug. 2011.

LEÓN, D. P et al. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. **Ann Rheum Dis**. 2005;64(9):1360-1. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.029041>. PMID: 16100342.

MAHMOOD, F; HELLIWELL, P. ANKYLOSING SPONDYLITIS: A REVIEW. **EUROPEAN MEDICAL JOURNAL**. November 2017; EMJ. 2017;2[4]:134-139.

MALATY, H. M; LO, G. H; HOU, J. K. Characterization and prevalence of spondyloarthritis and peripheral arthritis among patients with inflammatory bowel disease. **Clinical and Experimental Gastroenterology**. 2017;10 259–263.

MANASSON, J et al., (2017). Gut microbiota perturbations in reactive arthritis and post-infectious Spondyloarthritis. **Arthritis Rheumatol**. 2018 Feb; 70 (2):242-254. doi: 10.1002/art. 40359. Epub 2018 Jan 3.

MCVEIGH, C. M; CAIRNS, A.P. Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. **BMJ**. 2006;333(7568):581-5.

MEASE, P et al. Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double- blind, placebo-controlled, phase II trial. **Arthritis Rheum**, 2011; 63: 939-48.

MEASE, P et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. **N Engl J Med**, 2017; 377: 1537–50.

MENDONÇA, Patrícia Rolim; OLIVEIRA, Renê Donizeti de; LOUZADA JUNIOR, Paulo. O risco de Tuberculose com o uso de anti-TNF-bases imunobiológicas. **Revista Paulista de Reumatologia**, São Paulo, v. 4, n. 13, p. 22-27, 2014.

MOLL, J. M; WRIGHT, V. Psoriatic arthritis. **Semin Arthritis Rheum**, 1973; 3: 55-78.

MOTA, Lícia Maria Henrique da et al. Orientações preliminares da Sociedade Brasileira de Reumatologia para avaliação e tratamento da Tuberculose infecção latente em pacientes com artrite reumatoide na indisponibilidade do teste tuberculínico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [s.l.], v. 55, n. 4, p. 390-393, jul. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.01.006>.

MOTA, Lícia Maria Henrique da et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [s.l.], v. 51, n. 3, p. 207-219, jun. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s0482-50042011000300002>.

MOTA, Lícia Maria Henrique da et al. Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [s.l.], v. 53, n. 2, p. 158-183, mar. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s0482-50042013000200004>.

MOTA, Lícia Maria Henrique da et al. Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento da artrite reumatoide e espondiloartrites. 2. **Rev. bras. reumatol.**, [SL], v. 5, n. 3, p. 281-309, jun. 2014.

NASH, P; CLEGG, D. O. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. **Ann Rheum Dis**, 2005; 64: Suppl 2: ii74-ii77.

OSSUM et al. **Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis in Patients with Long-term Inflammatory Bowel Disease: Results From 20 Years of Follow-up**

in the IBSEN Study . *J Crohns Colitis*. 2018 Jan 5;12(1):96-104. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx126.

PALM, O et al. The prevalence and incidence of peripheral arthritis in patients with inflammatory bowel disease, a prospective population-based study (the IBSEN study). *Rheumatology*. 2001;40:1256–1261.

PROPHYIAXIS, I; U. A. T. C, ON; THOMPSON, N. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the iUAT trial. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 60, n. 4, p. 555–564, 1982.

POGGENBORG, R. P; STERGAARD, M; TERSLEV, L. Imaging in psoriatic arthritis. **Rheum Dis Clin North Am**. 2015; 41: 593-613.

REZENDE, Fabiane Aparecida Canaan et al . Índice de massa corporal e circunferência abdominal: associação com fatores de risco cardiovascular. **ARQ. BRAS. CARDIOL.**, São Paulo, v. 87, n. 6, p. 728-734, dec. 2006.

RYALL, N; HELLIWELL, P. A Critical review of ankylosing spondylitis. **Crit Rev Phys Rehabil Med**. 1998;10(3):265-301.

RUDWALEIT, M et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. **Ann Rheum Dis**. 2009; 68: 1520-7.

RODRIGUEZ, V. E et al. Prevalence of spondyloarthropathy in Puerto Rican patients with inflammatory bowel disease. **Ethn Dis**. 2008;18(2 Suppl 2):S2–225–229.

RITCHLIN, CT et al. Artrite psoriática . **N ingl j med**, [SL], v. 376, n. 10, p. 957-970, mar. 2017.

SAMPAIO-BARROS, P D et al. Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: Outras Espondiloartropatias Diagnóstico e Tratamento - Primeira Revisão. **Rev Bras Reumatol**, v. 47, n. 4, p. 243-250, 2007./jul/ago,2007.

SAMPAIO-BARROS, P. D, VAN DER HORST- BRUINSMA, I. E. Adverse effects of TNF inhibitors in SpA: are they different from RA? **Best Pract Res Clin Rheumatol**. 2014 Oct;28(5):747-63. doi: 10.1016/j.berh.2014.10.001. Epub 2014 Oct 31.

SARGIN, G. et al. TST, QuantiFERON-TB Gold test and T-SPOT.TB test for detecting latent tuberculosis infection in patients with rheumatic disease prior to anti-TNF therapy. **Tuberk Toraks**. 2018 Jun; 66(2):136-143. doi: 10.5578/tt.66444.

SILVA, Daniela Graner Schwartz Tannus et al. Tuberculose em pacientes com artrite reumatoide: a dificuldade no diagnóstico da forma latente. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s.l.], v. 36, n. 2, p. 243-251, abr. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37132010000200014>

SINGH, J. A et al. 2012 update of the 2008 American college of rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. **Arthritis Care Res.** 2012;64(5):625-9.

SINGH, J. A et al. 2015 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. **Arthritis Care Res.** 2016;68(1):1-25.

SMIEJA, M et al. Isoniazid for preventing tuberculosis in non - HIV infected persons. **The cochrane library**, n. 2, p. cd001363, 2000.

SORRENTINO, D. Preclinical and undiagnosed Crohn's disease: the submerged iceberg. **Inflamm Bowel Dis.** 2016;22:476–86.

SOUSA et al. 6. Síndrome de reiter: relato de caso. **An bras Dermatol**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 3, p. 323-330, mai /jun. 2003.

STOLWIJK, C et al. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. **Ann Rheum Dis.** 2015;74:65–73.5

TAUROG, J. D; M.D., CHHABRA, A., M.D.; COLBERT, R. A., M.D., Ph.D. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. **N Engl J Med**, 2016;374:2563-74.

TAKEUCHI, K et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. **Clin Gastroenterol Hepatol.** 2006 Feb;4(2):196-202.

TORRES-CASTIBLANCO, J. L et al. [Tuberculosis in the era of anti-TNF-alpha therapy: Why does the risk still exist?] **Biomedica.** 2018 Mar 15;38(1):17-26. doi: 10.7705/biomedica.v38i0.3458.

TITTON, David C. Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas- BiobadaBrasil. **Revista Paulista de Reumatologia**, São Paulo, v. 4, n. 13, p. 17-20, 2014.

VAN DER HEIJDE, D et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. **Ann Rheum Dis.** 2017; 76(6):978-91.

WHO. Global tuberculosis report 2017. **Who Press.** Genebra. 2017.

VASCONCELOS, José Tupinambá et al. Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Artrite Reumatoide. Cap 21, 134-135, 2019. Epidemiology of spondyloarthropathies in Central America. **Am J Med Sci** 341(4):295–297.



## APÊNDICE A - FORMULÁRIO

### FORMULÁRIO

#### IDENTIFICAÇÃO

Nome:		Prontuário:
Nome da mãe:		
Idade:	DN: ____/____/____	Sexo: ( )F ( )M
Peso:	Altura:	
Profissão:		
Endereço:		
Município:		

#### ARTRITE REUMATOIDE

Tempo de diagnóstico:	
Fator reumatoide:	Anti-CCP:
Tratamento prévio:	
Imunobiológico: ( ) Não ( ) Sim, qual?	
Tempo de uso de imunobiológico:	
1ª Linha:	
2ª Linha:	
3ª Linha:	

#### TUBERCULOSE LATENTE

Diagnóstico: ( ) Sim ( ) Não		
Contato prévio com Tuberculose : ( ) Sim ( ) Não		
PPD:	IGRA:	Raio-X:
Isoniazida: ( ) Não ( ) Sim, tempo de uso:		
Tratamento: ( ) Completo ( ) Incompleto		

#### TUBERCULOSE DOENÇA

Diagnóstico: ( ) Não ( ) Sim, qual sítio:	
Tuberculose no início do tratamento: ( ) Sim ( ) Não	
Tuberculose durante o tratamento: ( ) Sim ( ) Não	
Método diagnóstico: ( ) BAAR ( ) Cultura ( ) Biópsia ( ) ADA	
Tratamento:	
Tempo de tratamento:	



## APÊNDICE B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

HOSPITAL GERAL DR. CÉSAR  
CAL/S/SES/SUS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DO RISCO DE REATIVAÇÃO DE TUBERCULOSE EM PACIENTES EM USO DE IMUNOBIOLOGICOS EM SERVIÇOS DE REFERÊNCIA EM REUMATOLOGIA NO ESTADO DO CEARÁ

**Pesquisador:** Priscila Dourado Evangelista

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 69329317.8.0000.5041

**Instituição Proponente:** Hospital Geral Dr. César Cal/S/SES/SUS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.124.453

#### Apresentação do Projeto:

Esse estudo se caracteriza por coorte retrospectiva- População do Estudo: A população estudada será composta por cerca de 400 pacientes, portadores de artrite reumatóide, diagnóstico segundo os critérios ACR/EULAR 2010, em uso de imunobiológicos. Deeses 400 pacientes, 300 são acompanhados no Hospital Geral Dr Cesar Cals (HGCC) e 100 pacientes acompanhados na clínica Integrare Terapêutica

#### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Primário:**

Avaliar a ocorrência de tuberculose em pacientes com artrite reumatóide em uso de imunobiológicos;

**Objetivo Secundário:**

-Analisar o rastreamento para infecção latente por M. tuberculosis;-Avaliar a adesão dos pacientes ao tratamento da infecção latente com isoniazida;

-Analisar os casos de tuberculose entre os pacientes em uso de imunobiológicos;-Comparar o risco de tuberculose entre os diversos imunobiológicos em uso na rotina da reumatologia.

**Endereço:** Av. Imperador, nº 372

**Bairro:** Centro

**CEP:** 60.015-052

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3101-5354

**Fax:** (85)3101-5354

**E-mail:** ceap@hgcc.ce.gov.br

Continuação do Parecer: 2.124.453

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Os métodos de avaliação a serem executados apresentarão riscos mínimos aos pacientes, uma vez que, será garantida a privacidade e anonimato dos indivíduos pesquisados, bem como a proteção da sua imagem e dos dados obtidos.

**Benefícios:**

Esclarecer e conhecer de forma mais aprofundada essas taxas representa uma oportunidade para se desenvolver estratégias mais efetivas de proteção e tratamento de tuberculose latente.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

pesquisa relevante que pode fornecer informações importantes sobre essa complicação infecciosa nos pacientes imunossuprimidos com essas drogas

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

todos os termos estão dentro das normas éticas

**Recomendações:**

nenhuma

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

aprovado

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_934944.pdf	01/06/2017 13:01:17		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	01/06/2017 12:59:01	Priscila Dourado Evangelista	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	01/06/2017 12:29:02	Priscila Dourado Evangelista	Aceito
Declaração de Pesquisadores	isencaodois.pdf	01/06/2017 12:26:38	Priscila Dourado Evangelista	Aceito
Declaração de Pesquisadores	isencao.pdf	01/06/2017 12:26:18	Priscila Dourado Evangelista	Aceito
Declaração de Instituição e	prontuariodois.pdf	01/06/2017 12:25:55	Priscila Dourado Evangelista	Aceito

Endereço: Av. Imperador, nº 372

Bairro: Centro

CEP: 60.015-052

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3101-5354

Fax: (85)3101-5354

E-mail: ceap@hgcc.ce.gov.br

HOSPITAL GERAL DR. CÉSAR  
CALS/SES/SUS



Continuação do Parecer: 2.124.453

Infraestrutura	prontuariodols.pdf	01/06/2017 12:25:55	Priscila Dourado Evangelista	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	prontuario.pdf	01/06/2017 12:25:36	Priscila Dourado Evangelista	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia.pdf	01/06/2017 12:25:07	Priscila Dourado Evangelista	Aceito
Outros	encaminhamentodols.pdf	01/06/2017 12:22:48	Priscila Dourado Evangelista	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	encaminhamento.pdf	01/06/2017 12:20:57	Priscila Dourado Evangelista	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	servico.pdf	01/06/2017 12:20:21	Priscila Dourado Evangelista	Aceito
Declaração de Pesquisadores	concordancia.pdf	01/06/2017 12:14:51	Priscila Dourado Evangelista	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	01/06/2017 12:11:09	Priscila Dourado Evangelista	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	01/06/2017 12:08:22	Priscila Dourado Evangelista	Aceito
Folha de Rosto	Folha.pdf	01/06/2017 12:00:39	Priscila Dourado Evangelista	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

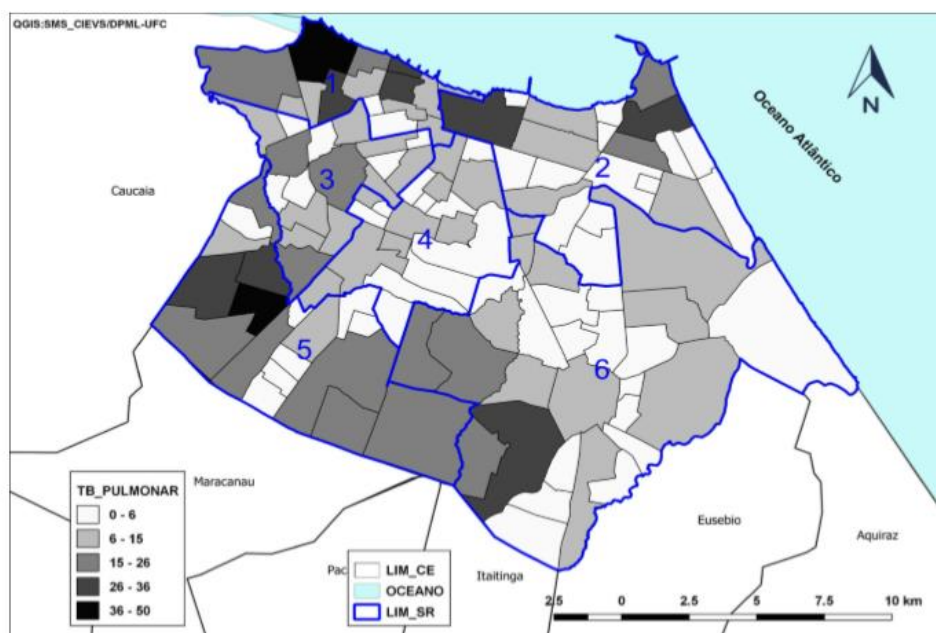
Não

FORTALEZA, 19 de Junho de 2017

Assinado por:  
ANTONIO LUIZ CARNEIRO JERONIMO  
(Coordenador)

Endereço: Av. Imperador, nº 372  
Bairro: Centro CEP: 60.015-052  
UF: CE Município: FORTALEZA  
Telefone: (85)3101-5354 Fax: (85)3101-5354 E-mail: ceap@hgcc.ce.gov.br

## APÊNDICE C - MAPA DE DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE TUBERCULOSE POR REGIONAL E POR BAIRRO NA CIDADE DE FORTALEZA-CEARÁ, NO ANO DE 2017



Fonte: CAMPELO, 2018.

**APÊNDICE D - FREQUÊNCIA DE CASOS DE TUBERCULOSE NOS BAIRROS DE FORTALEZA, CEARÁ, NO ANO DE 2017**

Bairro	População	TB pulmonar	Índice	IDH
Mondubim	81480	24	29,5	0,232
Manuel Dias Branco	1549	7	451,9	0,491
Farias Brito	12925	10	77,4	0,499
Benfica	13881	10	72,0	0,517
Monte Castelo	14160	8	56,5	0,435
Boa Vista	13123	7	53,3	0,313
Edson Queiroz	23798	13	54,6	0,351
Cajazeiras	15513	5	32,2	0,304
Aeroporto	9234	0	0,0	0,176
Pici	45531	22	48,3	0,218
Canindezinho	44148	17	38,5	0,136
Joao XXIII	19713	8	40,6	0,283
Messejana	44669	13	29,1	0,375
Quintino Cunha	37630	13	34,5	0,222
Antônio Bezerra	27693	21	75,8	0,348
Cidade 200	8864	5	56,4	0,561
Olavo Oliveira	13027	6	46,1	0,212
Itaperi	24176	6	24,8	0,368
Dias Macedo	12978	5	38,5	0,271
Alto da Balança	13731	12	87,4	0,347
Mucuripe	14730	4	27,2	0,793
Demócrito Rocha	11779	4	34,0	0,369
Genibaú	43218	25	57,8	0,138
Praia do Futuro I	7104	1	14,1	0,291
Parque Santa Rosa	13705	0	0,0	0,243
Lagoa Redonda	29946	7	23,4	0,252
Jose de Alencar	17147	2	11,7	0,376
Carlito Pamplona	31155	30	96,3	0,299
Parque Iracema	9011	2	22,2	0,504
Bonsucesso	44143	22	49,8	0,262
Cambeba	8169	5	61,2	0,517
Pirambu	19046	31	162,8	0,299
Parque Santa Maria	14296	1	7,0	0,214
Passaré	54581	20	36,6	0,224
Parangaba	33160	13	39,2	0,418



Sapiranga Coite	34457	9	26,1	0,337
Conjunto Palmeiras	39215	19	48,5	0,119
Pan Americano	9446	8	84,7	0,373
Padre Andrade	13862	4	28,9	0,361
Siqueira	36034	23	63,8	0,148
Centro	30580	36	117,7	0,566
Praia de Iracema	3355	3	89,4	0,722
Guajeru	7143	3	42,0	0,288
Paupina	15713	13	82,7	0,284
Aldeota	45390	15	33,0	0,866
Luciano Cavalcante	16654	5	30,0	0,522
Guararapes	5642	1	17,7	0,767
Damas	11486	3	26,1	0,517
Salinas	4604	2	43,4	0,491
Parque Dois Irmãos	29182	23	78,8	0,251
São Joao do Tauape	29572	13	44,0	0,491
Cais do Porto	23981	20	83,4	0,233
Dionísio Torres	16751	3	17,9	0,859
Curió	8183	3	36,7	0,188
Joaquim Távora	25127	5	19,9	0,662
Jardim das Oliveiras	31684	12	37,9	0,273
Conjunto Ceara I	20594	5	24,3	0,359
Varjota	9023	4	44,3	0,712
Aerolândia	12171	12	98,6	0,313
Parque Presidente Vargas	7706	3	38,9	0,138
Moura Brasil	4033	9	223,2	0,284
Planalto Ayrton Senna	42266	18	42,6	0,168
Pedras	1438	2	139,1	0,263
São Gerardo	15542	4	25,7	0,596
Itaoca	13368	7	52,4	0,373
Vila Ellery	8424	2	23,7	0,415
Jardim Guanabara	15985	8	50,0	0,325
Presidente Kennedy	24648	8	32,5	0,428
Floresta	30961	28	90,4	0,223
Serrinha	30826	4	13,0	0,282
Álvaro Weyne	25384	13	51,2	0,364
Manoel Sátiro	40666	9	22,1	0,292
Vila Velha	66022	19	28,8	0,217
Prefeito Jose Walter	35818	17	47,5	0,395



Barra do Ceara	77600	50	64,4	0,215
Amadeu Furtado	12539	4	31,9	0,587
Jangurussu	54087	32	59,2	0,172
Cidade Funcionários	19562	4	20,4	0,571
Jardim Cearense	10825	4	37,0	0,318
Ancuri	7210	5	69,3	0,204
Parque Sao Jose	11236	2	17,8	0,284
Cristo Redentor	28627	23	80,3	0,253
Coco	21956	4	18,2	0,762
Maraponga	10882	2	18,4	0,394
São Bento	12819	1	7,8	0,198
Bom Jardim	40457	41	101,3	0,232
Granja Lisboa	55761	32	57,4	0,169
Jóquei Clube	20712	8	38,6	0,406
Granja Portugal	42487	33	77,7	0,191
Sabiaguaba	2268	3	132,3	0,267
Couto Fernandes	5636	3	53,2	0,361
Dendê	6040	1	16,6	0,181
Parque Araxá	7196	0	0,0	0,587
Jose Bonifácio	9480	1	10,5	0,0643
Vila União	16477	8	48,6	0,467
Montese	27826	8	28,8	0,418
Parque Manibura	8067	0	0,0	0,578
Jardim Iracema	24841	12	48,3	0,299
Bom Futuro	6862	1	14,6	0,505
Vila Pery	22121	10	45,2	0,341
Parreao	11864	1	8,4	0,573
Fatima	24975	7	28,0	0,694
Meireles	39625	15	37,9	0,953
Jacarecanga	15219	13	85,4	0,458
Jardim América	13140	8	60,9	0,443
Vicente Pinzon	48772	34	69,7	0,331
Papicu	19685	26	132,1	0,591
Rodolfo Teófilo	20479	10	48,8	0,481
Praia do Futuro II	12812	3	23,4	0,162
Bela Vista	17951	10	55,7	0,375
Henrique Jorge	28924	13	44,9	0,344
Autran Nunes	22724	4	17,6	0,181
Conjunto Ceara II	25366	9	35,5	0,361
Barroso	31981	10	31,3	0,186
Coaçu	7702	1	13,0	0,255
Dom Lustosa	14087	3	21,3	0,321
De Lourdes	3611	0	0,0	0,641
Parquelândia	15465	8	51,7	0,628

Fonte: CAMPELO, 2018.

**APÊNDICE E - FREQUÊNCIA DOS CASOS DE TUBERCULOSE POR REGIONAL ADMINISTRATIVA EM FORTALEZA, CEARÁ NO ANO DE 2017**

<b>Regional</b>	<b>Quantidade de casos</b>	<b>IDH</b>
Regional 1	260	0,343
Regional 2	206	0,583
Regional 3	164	0,377
Regional 4	103	0,431
Regional 5	268	0,247
Regional 6	244	0,304

Fonte: CAMPELO, 2018.