

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL**

**CLARISSE LISBOA DE AQUINO ROCHA**

**Manejo da infecção latente por tuberculose em pacientes que utilizam imunossupressores para o tratamento da psoríase no Hospital Universitário de Brasília.**

**Brasília - DF**

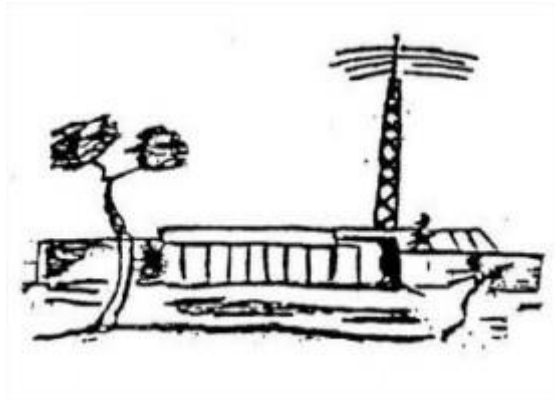
**Agosto/2018**

**Manejo da infecção latente por tuberculose em pacientes que utilizam imunossuppressores para o tratamento da psoríase no Hospital Universitário de Brasília.**

**CLARISSE LISBOA DE AQUINO ROCHA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical. Área de concentração: Clínica das Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Elza Ferreira Noronha  
Co-orientador: Prof. Dr. Ciro Martins Gomes



**Brasília - DF**

**Agosto/2018**

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

LC591m Lisboa de Aquino Rocha, Clarisse  
Manejo da infecção latente por tuberculose em pacientes  
que utilizam imunossupressores para o tratamento da psoríase  
no Hospital Universitário de Brasília. / Clarisse Lisboa de  
Aquino Rocha; orientador Elza Noronha; co-orientador Ciro  
Gomes. -- Brasília, 2018.  
64 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Medicina Tropical) --  
Universidade de Brasília, 2018.

1. Imunossupressores. 2. Tuberculose. 3. Psoríase. 4.  
PPD. 5. Bloqueador de TNF-alfa. I. Noronha, Elza, orient.  
II. Gomes, Ciro, co-orient. III. Título.

Data da defesa: 20 de agosto de 2018.

## **Banca examinadora**

Orientadora: Professora Doutora Elza Ferreira Noronha (presidente)  
Instituição: Núcleo de Medicina Tropical

Co-orientador: Professor Doutor Ciro Martins Gomes (membro)  
Instituição: Núcleo de Medicina Tropical

Professor Doutor César Omar Carranza Tamayo (membro)  
Instituição: Universidade Católica de Brasília

Professor Doutor Wildo Navegantes de Araújo (membro)  
Instituição: Núcleo de Medicina Tropical

Professora Doutora Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio (suplente)  
Instituição: Universidade de Brasília

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus queridos pais por, desde pequena, me inspirarem a estudar, e buscar o melhor que posso ser. Obrigada pelo apoio e Amor que sempre me dedicam. Essa conquista também é de vocês.

Agradeço aos meus tios, Terezinha de Lisieux e Tarcisio, por serem padrinhos especiais e terem me acolhido tão bem em Brasília.

Agradeço ao meu irmão, Matheus, e a todos os meus familiares e amigos, que compreenderam minha ausência e incentivaram a dedicação a este projeto.

Agradeço a Letícia pelo apoio para superar as dificuldades que apareceram pelo caminho.

Gostaria de agradecer especialmente às doutorandas Patricia Shu e Mariana Cezetti por compartilharem seus dados correlatos de Leishmaniose e Hanseníase.

Agradeço à professora Elza pelos ensinamentos, desde a residência de infectologia, as disciplinas do mestrado, e a confecção desta dissertação.

Um agradecimento sincero ao professor Ciro, que tornou esta jornada um pouco mais leve, e enriqueceu o estudo com sua sabedoria.

Agradeço ainda a todos os professores e funcionários do Núcleo de Medicina Tropical que contribuíram para a minha formação acadêmica.

Por fim, agradeço a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste projeto.

***“A educação é a arma mais  
poderosa que você pode usar  
para mudar o mundo”.***

***Nelson Mandela***

## RESUMO

O cenário de desabastecimento de PPD (*derivado proteico purificado*) no Brasil, tem dificultado o rastreamento de infecção latente por tuberculose (ILT) nos grupos de risco de progressão para tuberculose (TB). Os imunobiológicos são medicamentos de elevada eficácia para o tratamento de doenças auto-imunes, porém uma das reações adversas possíveis é o desenvolvimento de TB. Pacientes em uso de imunobiológicos para tratamento de psoríase no território nacional não vêm tendo acesso regular ao PPD nos últimos 4 anos. **Objetivo:** Investigar a prevalência de realização de PPD e avaliar o risco de tuberculose em pacientes que utilizam imunossupressores no Hospital Universitário de Brasília - HUB. **Método:** Análise descritiva da frequência de provas tuberculínicas (PT ou PPD) realizadas em pacientes sob tratamento imunossupressivo de psoríase no HUB, também com componente transversal analítico no qual a variável independente principal foi o uso ou não de drogas imunobiológicas e a variável dependente principal consistiu no desenvolvimento ou não de TB na vigência de terapia imunossupressora. **Resultados:** Foram detectados que somente 49,4% dos pacientes do grupo imunobiológicos haviam registro de realização do PPD, dos quais apenas cerca de um quarto eram recentes (< 1 ano). Considerando a ocorrência de TB, não houve diferença significativa entre pacientes que utilizaram imunobiológicos e que utilizaram outros imunossupressores, mesmo na análise multivariada ( $p=0,399$ ). **Conclusão:** A não realização de rastreamento de ILT para um grupo de reconhecido risco de TB pode acarretar exposição inadvertida, que pode levar a

desenvolvimento da doença e perpetuação do ciclo de infecção. Não foi detectada diferença entre os grupos estudados quanto ao desenvolvimento de TB.

Palavras-chave: imunobiológicos, bloqueador de TNF-alfa, tuberculose, psoríase, tuberculose latente, PPD



## ABSTRACT

The scenario of PPD (purified protein derivative) shortages in Brazil has made it difficult to screen Latent Tuberculosis Infection (ILTB) in the at-risk groups for active tuberculosis (TB). Immunobiologicals are highly effective drugs for the treatment of autoimmune diseases, but one of the possible adverse reactions is the development of TB. Patients using immunobiologicals for the treatment of psoriasis in the national territory have not been given regular access to PPD in the last 4 years. Objective: To investigate the prevalence of PPD and to evaluate the risk of tuberculosis in patients using immunosuppressants at the Hospital Universitário de Brasília - HUB. Method: Descriptive analysis of the frequency of tuberculin tests (PT or PPD) performed in patients undergoing immunosuppressive treatment of psoriasis in the HUB, also with an analytical cross-section in which the main independent variable was the use of immunobiological drugs and the main dependent variable consisted in the development or non-development of tuberculosis during immunosuppressive therapy. Results: It was detected that only 49.4% of patients in the immunobiological group had records of PPD, of which only about a quarter were recent (<1 year). Considering the occurrence of TB, there was no significant difference between patients who used immunobiologicals and who used other immunosuppressants, even in the multivariate analysis ( $p = 0.399$ ). Conclusion: Failure to perform ILTB screening for a group of recognized TB risk may lead to inadvertent exposure that may lead to disease development and perpetuation of

the infection cycle. No more frequent cases of TB were detected in the study population.

Keywords: immunobiological, TNF-alpha blocker, tuberculosis, psoriasis, latent tuberculosis, PPD

## LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Gráfico 1	Demanda, aquisição e distribuição de PPD no Brasil. .....	25
Gráfico 2	Consumo Médio Mensal de Isoniazida 100mg, por ano, no Brasil .....	26
Figura 1	Distribuição de PPD prévio entre os grupos .....	37
Figura 2	Distribuição geral de PPD prévios encontrados .....	38

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Esquema básico para o tratamento de TB em adultos e adolescentes .....	19
Tabela 2	Volume e custo dos frascos de PPD adquirido nos últimos anos .....	25
Tabela 3	Consumo Médio Mensal de Isoniazida 100mg, por ano, no Brasil .....	27
Tabela 4	Características demográficas dos pacientes incluídos no estudo .....	33
Tabela 5	Naturalidade dos pacientes avaliados no estudo considerando a divisão de grupos proposta .....	34
Tabela 6	Procedência dos pacientes avaliados no estudo considerando a divisão de grupos proposta .....	35
Tabela 7	Características relacionadas à doença de base (psoríase) entre os pacientes incluídos no estudo .....	35
Tabela 8	Lista dos imunobiológicos em uso pelos pacientes incluídos no estudo .....	36
Tabela 9	Características relacionadas ao risco, história pessoal e profilaxia da tuberculose entre os pacientes incluídos no estudo .....	36
Tabela 10	Características relacionadas a reatividade do PPD e uso de imunobiológico atual e prévio .....	40

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AR	Artrite reumatoide
BSA	<i>Body superficie área.</i> Área de superfície corpórea.
CDC	<i>Center for Disease Control.</i> Centro de controle de doenças.
DLQUI	Índice dermatológico de qualidade de vida
FDA	<i>Food and Drugs Administration.</i> Agência de administração de alimentos e medicamentos.
HUB	Hospital Universitário de Brasília
IGRA	<i>Interferon gamma release assay.</i> Ensaio de liberação de <i>interferon-gamma</i>
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IL-17	Interleucina 17
ILTB	Infecção latente por tuberculose
KG	Quilograma
MG	Miligrama
MS	Ministério da Saúde
MTX	Metotrexato
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PASI	Índice de gravidade da psoríase por área
PPD	Derivado proteico purificado

PT	Prova tuberculínica
PVHA	Pessoas vivendo com HIV/AIDS
SSI	<i>Statens Serum Institut</i>
TB	Tuberculose
RIZE	Rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol
RI	Rifampicina, isoniazida
RR	Risco relativo
TNF	Fator de necrose tumoral

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
1.1 Epidemiologia da Tuberculose .....	15
1.2 Transmissão, infectividade e patogenicidade da tuberculose .....	15
1.3 Infecção latente pela tuberculose e profilaxia .....	16
1.4 Diagnóstico e tratamento da tuberculose .....	18
1.5 Psoríase .....	19
1.6 Rastreamento da tuberculose em uso de medicações anti-TNF .....	21
1.7 Tuberculose e imunobiológicos .....	23
1.8 Desabastecimento de PPD .....	24
<b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>28</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>29</b>
3.1 Geral .....	29
3.2. Específico .....	29
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	<b>30</b>
4.1 Local do estudo .....	30
4.2 População estudada e critérios de inclusão .....	30
4.3 Critérios de exclusão .....	31
4.4 Análise dos resultados .....	31
4.5 Tamanho amostral .....	32
4.6 Ética .....	32
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>33</b>
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	<b>41</b>
<b>7. CONCLUSÕES</b> .....	<b>46</b>
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>48</b>

## **INTRODUÇÃO**

### **Epidemiologia da Tuberculose**

A tuberculose (TB) está entre as dez principais causas de óbito e é a doença infecciosa por agente único de maior mortalidade em todo o mundo.(1) Em 2016, estima-se que cerca de 10,4 milhões de pessoas adoeceram por TB; destes, 1,3 milhão morreram (em relação a 1,7 milhão em 2000), com adicionais 374 mil óbitos entre pessoas soropositivas. Noventa por cento dos doentes por TB eram adultos, 65% eram homens, 10% eram pessoas vivendo com HIV (74% na África) e 56% estavam em cinco países: Índia, Indonésia, China, Filipinas e Paquistão (1).

Em 2014, na Assembleia Mundial da Saúde (AMS), os países membros da Organização Mundial de Saúde (OMS) e da Organização das Nações Unidas (ONU) comprometeram-se a acabar com a epidemia de TB no mundo. As metas definidas (em comparação com os índices de 2015) para o ano de 2030, são redução de 90% nas mortes por TB e de 80% na taxa de incidência de TB; e para 2035, redução de 95% nas mortes por TB e de 90% na taxa de incidência de TB.

No Brasil, a TB continua sendo uma doença endêmica apesar de todas as medidas para tentar eliminá-la. Em 2016, o coeficiente de incidência foi de 32,4/100 mil habitantes; este número vem decaindo com o passar dos anos, mas segue distante da meta traçada na AMS para eliminação da TB como problema de saúde pública, que é de < 10 casos para cada 100 mil habitantes (2).

### **Transmissão, infectividade e patogenicidade da tuberculose**

A principal forma de transmissão é a respiratória, e ocorre por meio da inalação de partículas contendo *Mycobacterium tuberculosis*, expelidas por um



doente com TB pulmonar ou laríngea, ao tossir, espirrar ou falar (3). Os bacilos atingem os alvéolos pulmonares, onde desencadeiam resposta inflamatória local, mediada por citocinas e linfocinas, estimulando a migração de linfócitos e macrófagos. A progressão da infecção é determinada principalmente pelo número de bacilos no inóculo e pela intensidade da resposta do hospedeiro (4).

A capacidade de sobreviver e multiplicar-se dentro dos macrófagos favorece a persistência de bacilos viáveis no organismo. Quando não é possível resolver a infecção efetivamente, forma-se um arcabouço concêntrico composto de células gigantes multinucleadas, monócitos, histiócitos e fibroblastos ao redor dos patógenos, essa estrutura é denominada granuloma (4). A presença de granuloma com bacilos viáveis no seu interior pode levar à reativação de TB muitos anos após a primo-infecção.

### **Infecção latente pela tuberculose e profilaxia**

A grande maioria, cerca de 90%, das pessoas que são infectadas pelo *M. tuberculosis* não adoecem, e acabam desenvolvendo imunidade parcial. Estima-se que 5% dos infectados desenvolverá TB logo após a primo-infecção (geralmente nos 2 primeiros anos), e 5% adoecerá de TB futuramente, por reativação dos bacilos frente a uma situação de imunodepressão, ou por reinfeção (3).

Denomina-se infecção latente pela tuberculose (ILTB) quando o indivíduo foi infectado pelo *M. tuberculosis*, porém não desenvolveu a doença ainda. O diagnóstico é realizado por meio da avaliação clínica, radiografia de tórax, e prova tuberculínica (PT – também conhecido por PPD, Derivado Proteico Purificado) ou ensaio de liberação de *interferon-gamma* (IGRA). Para o PPD, injeta-se duas unidades (0,1 mL) da preparação padrão (PPD RT-23) de tuberculoproteínas de *M. tuberculosis* no antebraço do paciente, e, após 48-72h, a área é examinada por profissional treinado. De acordo com o *Center for Disease Control* (CDC), uma enduração maior que 5 mm deve ser considerada positiva para pessoas com maior risco de desenvolver a doença (infecção por

HIV, corticoterapia, transplante de órgãos ou de medula óssea, terapia com bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF), diálise, silicose, entre outros); maior que 10 mm é positivo em caso de suspeita de infecção recente; e maior que 15 mm é considerado positivo para pacientes com baixo risco de infecção por TB (5,6). Nem o IGRA nem o PPD podem ser utilizados para diferenciar ILTB de TB, reativação de reinfeção ou mesmo prever desenvolvimento de TB (7)

Estudos de custo-efetividade sugerem que o PPD deve ser preferível ao IGRA em países de baixa e média renda (8). O IGRA baseia-se na resposta imunológica do hospedeiro aos antígenos específicos de *M. tuberculosis* (ausentes na maioria das micobactérias não-tuberculosas (MNT) e na vacina BCG) (4). O teste detecta a liberação de interferon- $\gamma$  por células T CD4 em resposta a esses antígenos e é comparável ao PPD. O resultado é “positivo” quando há reatividade aos antígenos (sugerindo ILTB) e “negativo” quando não há resposta ao estímulo (o que minimiza a possibilidade de ILTB, mas não descarta). Em indivíduos imunodeprimidos e crianças menores de cinco anos, a resposta imunológica reduzida pode comprometer o resultado do IGRA, aumentando a chance de falso-negativo.

A quimioprofilaxia da ILTB é indicada nos casos em que há PPD ou IGRA positivo, além de risco considerável do paciente desenvolver TB, descartando-se obrigatoriamente atividade desta doença. O tratamento padrão é isoniazida na dose de 5-10 mg/kg de peso até a dose máxima de 300mg/dia, por período mínimo de seis meses (BI), podendo estender-se por nove meses (AII). A profilaxia realizada adequadamente pode reduzir o risco de adoecimento em 60-90% (3). É importante ressaltar que o número de doses tomadas é mais importante que o tempo de tratamento, portanto mesmo na situação de adesão irregular, deve-se reforçar que as doses previstas sejam completadas, não excedendo três meses do tempo programado. (3).

Existem tratamentos alternativos quando há intolerância à isoniazida, utilizando associação de rifampicina com pirazinamida diariamente por dois meses (BII) ou duas vezes por semana por três meses (CII); e com monoterapia de rifampicina diariamente por quatro meses (BII).(6).

A ILTB não é um agravo de notificação compulsória, no entanto existe recomendação para que os Estados criem instrumentos para notificação e acompanhamento dos casos. É possível notificar os casos através do website [http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id\\_aplicacao=10415](http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=10415) .

## **Diagnóstico e tratamento da tuberculose**

Na suspeita de TB (tosse há mais de 21 dias, emagrecimento, febre, sudorese), deve-se proceder a realização de baciloscopia ou pesquisa molecular em escarro, e radiografia de tórax. É necessário que seja adotada precaução para aerossóis (máscara N95 ou PPF2), se possível, alocando o paciente em quarto com pressão negativa. O caso confirmado de TB é de notificação compulsória.

De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil, casos novos ou virgens de tratamento devem ser tratados com dois meses da coformulação rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol (RIZE), e quatro meses de rifampicina + isoniazida (RI) (**Tabela 1**). Os casos de TB extra-pulmonar devem ser tratados da mesma forma, com exceção da tuberculose meningoencefálica, que deve ser tratada com dois meses de RIZE e sete meses de RI.

Pacientes previamente tratados devem realizar cultura de escarro antes de reiniciar a terapia com o esquema padrão. Caso seja evidenciada resistência a algum fármaco, existem esquemas alternativos disponíveis. Em caso de intolerância ao tratamento, a introdução individual de cada medicamento deve ser estabelecida no intuito de identificar qual é o causador dos sintomas, e um profissional especializado deve ser consultado para optar pelo melhor esquema individualmente (3).

Tabela 1: Esquema básico para o tratamento de TB em adultos e adolescentes

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidade/dose	Meses
2 RIZE fase intensiva	RIZE 150/75/400/275 comprimido em dose fixa combinada	20kg a 35kg	2 comprimidos	2
		36kg a 50kg	3 comprimidos	
		>50kg	4 comprimidos	
4 RI fase de Manutenção	RI Comprimido ou cápsula de 300/200 ou de 150/100 ou comprimidos de 150/75*	20 a 35kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200mg ou 2 comprimidos de 150/75*	4
		36kg a 50kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200mg + 1 comprimido ou cápsula de 150/100mg ou 3 comprimidos de 150/75*	
		>50kg	2 comprimidos ou cápsulas de 300/200mg ou 4 comprimidos de 150/75*	

(Fonte: Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2011). RIZE: rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol; RI: rifampicina + isoniazida; kg: quilograma; mg: miligrama.

## Psoríase

A psoríase é uma doença dermatológica auto-imune crônica, que acomete cerca de 2-3% da população mundial (9). Cerca de um terço destes pacientes desenvolvem formas moderadas a graves da doença. O diagnóstico costuma ser clínico devido ao quadro típico, mas em determinados casos uma biópsia pode ser necessária. A manifestação mais comum (80%) são placas eritematosas, bem delimitadas e descamativas, que podem acometer qualquer topografia (10). De acordo com a forma, pode ser classificada como psoríase vulgar, gutata, invertida, palmo-plantar, eritrodérmica ou limitada a unhas ou couro cabeludo. Tem caráter intermitente, geralmente desencadeada por estresse, infecções, uso de drogas, trauma, entre outros, mas também pode aparecer

espontaneamente (10). Por ser uma doença dermatológica que muitas vezes acomete área visíveis, tem impacto considerável na qualidade de vida.

A artrite psoriásica tem incidência variável de 5 até 42% nos casos de psoríase, sendo caracterizada por entesite, dactilite e artrite, com envolvimento distal ou axial da articulação interfalângiana (11). O fator reumatoide negativo é um dos critérios diagnósticos. Costuma surgir alguns anos após o início das lesões dermatológicas, com pico de incidência entre 40-50 anos de idade, habitualmente associada a comorbidades como diabetes mellitus, hipertensão arterial e dislipidemia (12). A demora em iniciar o tratamento está relacionada a pior prognóstico.

Acredita-se que a etiologia da psoríase é complexa, multifatorial, potencializada por fatores externos e associada a predisposição genética. Os estudos indicam que a enfermidade é desencadeada por uma resposta imunológica exacerbada, e insatisfatoriamente controlada, que determina proliferação elevada de queratinócitos e migração de células inflamatórias para a pele (11). Tanto a imunidades inata quanto a humoral estão envolvidas neste processo. Um dos principais elementos envolvidos no aparecimento da doença é o TNF-alfa, que se encontra elevado nas lesões psoriásicas, e além de mediar a inflamação, atua de forma sinérgica com outras citocinas contribuindo para um estado pró-inflamatório sustentado (9).

A depender da intensidade do acometimento, a psoríase pode ser tratada com medicações tópicas, fototerapia ou medicações sistêmicas. O objetivo do tratamento é aumentar o período de remissão, já que não há perspectiva de cura atualmente. A experiência clínica com imunobiológicos para o tratamento de psoríase tem sido muito positiva, mas ainda é limitada. Precisa-se de cautela e monitorização ao se optar por esta linha de tratamento, pois embora apresente resultados muito promissores, o seu uso muitas vezes tem sido relacionado a eventos adversos possivelmente graves.

Dentre os eventos adversos mais preocupantes, está o risco elevado de infecções devido ao mecanismo de ação peculiar dos bloqueadores de TNF-alfa (13). O sítio de infecção mais frequente é o trato respiratório superior, mas geralmente constituem-se de quadros leves a moderados (11). Porém,

infecções bacterianas graves e potencialmente fatais podem acontecer. Doenças oportunistas como: candidíase, doença fúngica invasiva, pneumocistose, varicela-zoster e citomegalovirose também se encontram sob maior risco de ocorrer, no entanto geralmente estão associadas ao uso concomitante de outros imunossupressores (11). A TB é a principal doença oportunista relacionada ao uso de imunobiológicos, e é uma grande preocupação ao se prescrever esta modalidade terapêutica, uma vez que o Brasil ainda segue como país endêmico para esta enfermidade (14).

De acordo com o “*Guideline* Britânico para uso de imunobiológicos em pacientes com psoríase”, estes medicamentos devem ser considerados quando houver falha aos tratamentos convencionais (ciclosporina, metotrexate, acicretina, leflunomida), ou contra-indicação a eles. Também podem ser avaliados em casos de psoríase extensa (>10% de superfície corpórea) ou que comprometa consideravelmente a qualidade de vida do paciente (15). Adalimumabe, infliximabe e etanercept são os inibidores de TNF-alfa com mais evidência utilizados para controle de psoríase. Quando houver acometimento articular, é importante a abordagem multidisciplinar com fisioterapia, terapia ocupacional, psicologia, reumatologia, dermatologia, e programação de cirurgia quando necessário.

### **Rastreio da tuberculose em uso de medicações anti-TNF**

A OMS recomenda rastreio de ILTB de rotina para todos os pacientes antes do início de bloqueadores de TNF- $\alpha$ , através da realização de IGRA ou PPD (5). No Brasil, adicionalmente é indicada a realização de radiografia de tórax (14). Além disso, é de extrema importância averiguar a história clínica do paciente em busca de fatores de risco para ILTB, e sintomas que possam sugerir tuberculose ativa no momento da avaliação. Uma vez diagnosticada a ILTB, deve-se adiar o início dos imunobiológicos por pelo menos um mês após o começo da quimioprofilaxia (16).

Desde que começou a ser adotado o rastreio e tratamento de ILTB antes de terapias imunobiológicas, observa-se uma queda na incidência de TB nestes pacientes. A Sociedade Britânica de Reumatologia para Registro de Biológicos para Artrite Reumatóide relatou uma queda expressiva de 783 casos /100.000 pessoas em 2002, para 38 casos / 100.000 pessoas em 2015 (17) . Estes números expressam a importância da realização do rastreio adequado tanto no nível individual, poupando o paciente de um risco prevenível, quanto no âmbito de interrupção da cadeia de transmissão da TB.

O advento de bloqueadores de TNF- $\alpha$  no tratamento de diversas enfermidades auto-imunes, tornou-se uma potente ferramenta para atingir estágios de remissão total ou parcial dessas doenças, embora também esteja relacionada a um número relevante de eventos adversos. As infecções são o principal evento adverso relacionado ao abandono de terapia com bloqueadores de TNF- $\alpha$ , e a TB figura entre as infecções mais graves neste grupo de pacientes (18).

Os pacientes reumatológicos, por esta condição em si, já apresentam maior predisposição a infecções (19). Como o TNF- $\alpha$  é uma citocina especialmente envolvida na formação do granuloma (responsável por conter o *M. tuberculosis*, tornando a infecção latente), a sua inativação pelos imunobiológicos acarreta em aumento considerável no risco destes indivíduos ativarem a infecção tuberculosa (20). Os bloqueadores de TNF-alfa também tornam o paciente mais susceptível à tuberculose primária, já que um dos principais mecanismos de defesa contra a micobactéria está desativado. O risco de desenvolvimento de TB é maior nos 6-12 meses após o início do tratamento imunossupressivo, mas pode ocorrer anos após o seu término. (17)

Os imunobiológicos agem primordialmente inibindo fatores responsáveis por provocar inflamação nos tecidos e podem ser classificados conforme seu mecanismo de ação. Dentre os principais, podemos destacar: 1) Inibidores de TNF-alfa: adalimumabe, certolizumab-pegol, etanercept, golimumabe e infliximabe; 2) Anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20: Rituximabe 3) Inibidores da via da interleucina-17 (IL-17): ustekinumabe, secukinumabe, brodalumabe; 4) Bloqueador dos receptores da interleucina-6 (IL-6):

tocilizumabe; 5) Inibidor da co-estimulação de células T: abatacept; e 6) Inibidor da Interleucina-1 (IL-1), anakinra (21).

É cada vez maior o número de pacientes em uso de imunobiológicos. O estudo BiobadaBrasil conta com 32 centros participantes, que até Outubro de 2017 havia incluído 3.140 pacientes, com 4.779 tratamentos e 5.513 eventos adversos reportados. A principal indicação dos imunobiológicos continua sendo artrite reumatoide (AR) e os mais utilizados são infliximabe, adalimumabe e etanercept. (22) Até 2014 haviam sido diagnosticados 19 casos de tuberculose, dos quais apenas um foi do grupo controle. O risco relativo (RR) de desenvolver TB durante o uso de imunobiológico foi de 2.83 quando comparado ao grupo controle e o subgrupo utilizando adalimumabe teve maior incidência de TB (RR 4.43) (14).

### **Tuberculose e imunobiológicos**

A TB pulmonar é a principal forma de apresentação desta doença em imunocompetentes, seguida da ganglionar e pleural (23). Desde o início da epidemia de HIV na década de 1980, observou-se uma frequência mais elevada de TB extrapulmonar nos pacientes com este vírus quando comparado com a população em geral (24). Entre aqueles com CD4 <200 cel/mm<sup>3</sup>, observa-se ainda uma maior incidência de quadros de TB disseminada (25).

Os pacientes em uso de imunobiológicos também estão mais sujeitos a desenvolver formas atípicas ou disseminadas de TB (26). Devido ao comprometimento da resposta imunológica, os sinais e sintomas clássicos da TB podem não estar presentes. É importante que os médicos estejam alertas para suspeitar de TB nestes indivíduos, mesmo na ausência de sintomas pulmonares.

Ainda não há um consenso na literatura sobre quando reiniciar os imunobiológicos após o começo do tratamento da TB (26). Pelas conclusões obtidas por meio de relatos e séries de casos, parece ser razoável aguardar o



resultado de perfil de sensibilidade aos antimicrobianos e uma melhora clínica significativa para considerar a reintrodução dos imunossupressores (27). Neste caso, pode-se avaliar também a substituição do imunobiológico por outro de menor risco de reativação de TB, como o etanercept (27).

### **Desabastecimento de PPD**

Em 2014, vários países em todo o mundo passaram por um período de desabastecimento de PPD devido à redução da produção do insumo pelos fabricantes. Desde então o PPD não vem sendo realizado com o rigor necessário no Brasil, colocando os pacientes imunossuprimidos em um risco ainda mais elevado de TB, uma vez que os casos de ILTB são subdiagnosticados. Há previsão de que em 2018 se reestabeleça o estoque de PPD, desta forma viabilizando o rastreio e tratamento quando necessário (28).

Embora esteja classificada como “resolvida” a situação de desabastecimento no *site* da FDA desde 2014, o Brasil continua com baixa disponibilidade deste exame, mesmo tendo transcorrido 4 anos do problema (FDA, 2018). O Tribunal de Contas da União realizou em 2017 um relatório sobre a apuração dos problemas relacionados à falta do teste tuberculínico, e nele consta que “ (...) o MS ainda não identificou possível produtor nacional com capacidade técnica e interesse na produção do PPD e a sua aquisição em outros países, por meio da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) não foi possível porque nenhum produtor credenciado pela OMS teria a possibilidade de atender a demanda nacional”. No mesmo parecer, consta que de 2014 a 2017 foram adquiridos de 10.000 a 25.000 frascos por ano, frente a uma demanda de 50.000 a 120.000 frascos anuais, inviabilizando, assim, o adequado rastreio de ILTB durante este período (Tabela 8) (30).

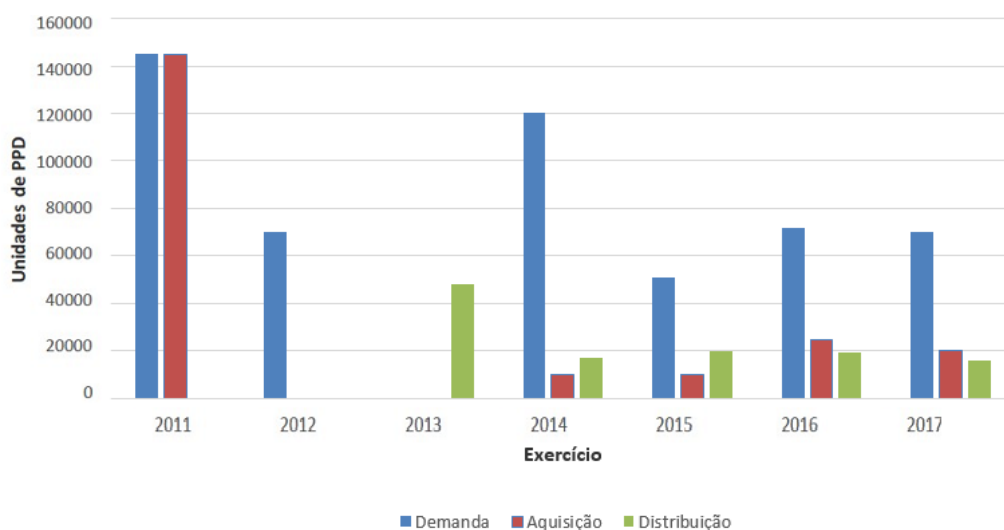
Tabela 2. Volume e custo dos frascos de PPD adquirido nos últimos anos.

Ano	Quantidade de frascos adquiridos	Valor total pago (R\$)	Valor por frasco (R\$)	Doses por frasco	Valor por dose (R\$)
2011	145.000	1.209.300,60	8,34	15	0,5560
2014	10.000	155.520,00	15,55	15	1,0368
2015	10.000	202.655,52	20,26	15	1,3510
2016	24.650	655.699,86	26,00	15	1,7734
2017	19.980	470.515,23	23,54	15	1,5699

Fonte: Diário Oficial da União e Portal da Transparência do Governo Federal

No portal da transparência há registro de licitação em abril de 2018 para compra de 70 mil frascos de PPD, pelo valor de R\$1.920.100,00 (valor unitário de R\$ 27,43, maior preço dos últimos anos, com alta de mais de 220% quando comparado com 2011). A empresa *Statens Serum Institut* (principal exportadora do reagente para o Brasil) teve o setor responsável pela produção do PPD privatizado em 2016, agora se chama AJ VACCINES A/S, e foi o único candidato ao processo desta licitação.

Gráfico 1 - Demanda, aquisição e distribuição de PPD no Brasil. Nos anos de 2012 e 2013 não foi possível encontrar dados fidedignos.

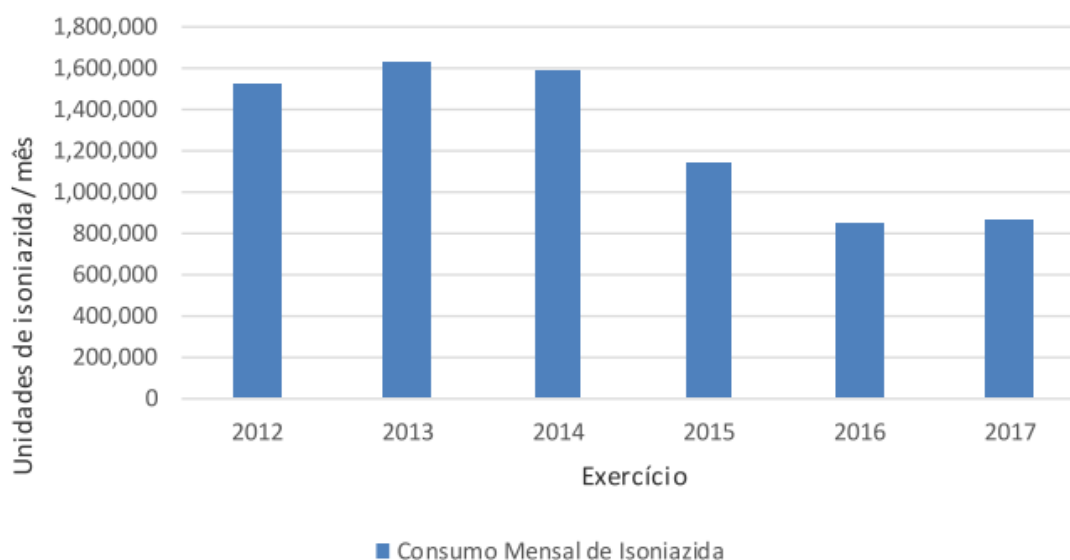


(Fonte: Diário Oficial da União e Portal da Transparência do Governo Federal).

Desde 2014, a quantidade adquirida de frascos de PPD vem sendo bastante aquém do necessário. Vale lembrar que cerca de 24 mil frascos foram descartados em 2014 devido a prazo de validade expirado (30). O cenário em que se encontra o DF desde então é de indisponibilidade quase absoluta do antígeno, intercalado com períodos de baixo suprimento. Muitas vezes os profissionais de saúde não têm conhecimento do reabastecimento temporário, e acabam não solicitando a prova tuberculínica.

Houve uma expressiva queda (aproximadamente 45%) no consumo de Isoniazida entre os anos de 2014 e 2017 (Tabela 9 e Gráfico 2). Este medicamento em isolado é utilizado quase que exclusivamente para o tratamento de ILTB. Como o período de redução drástica do consumo coincide com o desabastecimento de PPD, é possível inferir que a falta deste exame impacta diretamente na diminuição de diagnósticos de casos de ILTB, e consequentemente da recomendação do seu tratamento.

Gráfico 2. Consumo Médio Mensal de Isoniazida 100mg, por ano, no Brasil.



(Fonte: Diário Oficial da União e Portal da Transparência do Governo Federal).

Tabela 3. Consumo Médio Mensal de Isoniazida 100mg, por ano, no Brasil.

<b>ANO</b>	<b>CMM</b>	<b>ANO</b>	<b>CMM</b>
2012	1.524.937	2015	1.143.208
2013	1.629.270	2016	850.111
2014	1.580.221	2017	861.179

(Fonte: Diário Oficial da União e Portal da Transparência do Governo Federal).

Diante da falta de PPD, a Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose disponibilizou recomendações para que os profissionais de saúde procedam a investigação de ILTB por meio da anamnese dirigida e radiografia de tórax. Conforme este órgão, na ausência de PPD, o tratamento profilático deve ser indicado para: contactantes  $\leq$  15 anos assintomáticos, pessoas em uso de inibidores de TNF- $\alpha$ , portadores de diabetes mellitus, transplantados em uso de terapia imunossupressora, neoplasias hematológicas e de cabeça e pescoço, uso de corticosteroides (>15mg de prednisona por mais de 1 mês) em maiores de 65 anos, insuficiência renal em diálise, outras doenças imunossupressoras e pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) com CD4 <350 cel/mm<sup>3</sup>, após exclusão da tuberculose. Para contatos de TB multirresistente deve ser preconizada uma avaliação criteriosa mensal de possibilidade de TB ativa, não sendo indicada profilaxia com Isoniazida (31). O IGRA não está disponível na rede pública de saúde.

## JUSTIFICATIVA

O *M. tuberculosis* é o agente infeccioso de maior mortalidade em todo o mundo. No Brasil, condições relacionadas ao desenvolvimento sócio-econômico, incluindo a precária assistência à saúde em algumas regiões tornam o controle da doença um objetivo de difícil alcance. A persistência de condições inadequadas de moradia e o início tardio do tratamento em alguns casos são fatores que contribuem para a manutenção desta endemia. Por outro lado, o acesso a drogas imunossupressoras no sistema único de saúde vem aumentando. A disponibilidade de drogas com ação anti-TNF vem sendo cada vez maior.

A associação da TB com imunossupressão pode levar a quadros graves, de difícil reconhecimento e tratamento. Por isso, estratégias que visem detectar o risco de desenvolver a TB em pacientes com uso de drogas imunossupressoras são de suma importância para a saúde pública. O impacto da escassez dos insumos relacionados não é totalmente conhecido e deve ser investigado com o objetivo de explicar as condições que levam ao problema e propor soluções viáveis para tal.

## **OBJETIVOS**

### **Geral**

O objetivo geral desta dissertação é analisar o manejo da infecção latente por *M. tuberculosis* em pacientes imunossuprimidos tratados para psoríase no Hospital Universitário de Brasília. Objetiva-se ainda discutir o impacto da indisponibilidade do PPD no rastreio de ILTB nos pacientes em uso de imunobiológicos durante o período de escassez do PPD, por meio de análise de dados dos pacientes que realizam acompanhamento no ambulatório de dermatologia do Hospital Universitário de Brasília.

### **Específicos**

Os objetivos específicos do presente trabalho consistem em:

1. Descrever a prevalência da não realização do PPD em pacientes que utilizam imunossupressores para o tratamento da psoríase no Hospital Universitário de Brasília
2. Comparar características demográficas e relacionadas à psoríase entre pacientes que utilizam metotrexate e imunobiológicos no Hospital Universitário de Brasília
3. Comparar características relacionadas ao risco, prevenção, diagnóstico, profilaxia e tratamento da TB entre pacientes que utilizam metotrexate e imunobiológicos no Hospital Universitário de Brasília
4. Tecer comentários sobre o motivo da escassez do PPD para pacientes que utilizam metotrexate e imunobiológicos no Hospital Universitário de Brasília

## **METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo com componente descritivo que visa aferir a frequência de exames de PPD realizados em pacientes com psoríase e imunossuprimidos no Hospital Universitário de Brasília (HUB). O estudo é composto ainda por um componente transversal analítico no qual a variável independente principal foi o uso ou não de drogas imunobiológicas e a variável dependente principal consistiu no desenvolvimento ou não de TB na vigência de terapia imunossupressora. Demais variáveis demográficas ou relacionadas à tuberculose foram incluídas como fatores independentes adicionais ou como desfechos alternativos.

### **Local do estudo**

Os pacientes foram recrutados no HUB, uma instituição pública federal vinculada à Universidade de Brasília (UnB), que realiza atendimento exclusivamente de forma gratuita, pelo Sistema Único de Saúde (SUS), e de modo integrado à Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES-DF). Mais especificamente no serviço de Dermatologia, no ambulatório de psoríase, que é serviço terciário onde pacientes com quadro de doenças de pele auto-imunes, como psoríase, artrite psoriásica, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico recebem tratamento com imunossupressores.

### **População estudada e critérios de inclusão**

Foram incluídos, consecutivamente, pacientes com diagnóstico de psoríase atendidos no serviço de dermatologia do HUB, subdivididos em dois grupos: a) pacientes que recebem a fase de manutenção de drogas

imunobiológicas e b) pacientes em uso de metotrexato, que não estejam em uso de imunobiológicos no período de janeiro a dezembro de 2017. Todos os pacientes passaram por avaliação clínica, com registro em ficha clínica da forma da doença, tempo de evolução da doença, tratamento atual e tratamentos prévios, comorbidades e uso crônico de medicamentos, história epidemiológica de contato com pacientes portadores de TB. A gravidade da psoríase foi avaliada por meio da Área de superfície corpórea (BSA), Índice de Gravidade da Psoríase por Área (PASI), e Índice Dermatológico de Qualidade de Vida (DLQI).

A avaliação clínica objetivou a análise de diversas variáveis relacionadas aos aspectos demográficos, relacionadas à doença auto-imune, relacionadas à droga imunossupressora utilizada e, por fim, relacionadas ao rastreamento, profilaxia e tratamento da TB na vigência de drogas imunossupressoras. Um valor de PPD atualizado foi definido como a realização do exame anterior num intervalo inferior a um ano contado da data de recrutamento.

### **Critérios de exclusão**

Foram excluídos pacientes que constituam grupos especiais (menores de idade, pacientes indígenas, pacientes incapazes) ou que não concordem e não assinem o termo de consentimento livre e esclarecido.

### **Análise dos resultados**

Foram comparados dados demográficos dos pacientes, dados clínicos da doença auto-imune em tratamento, bem como características dos imunossupressores utilizados como dose e tempo de tratamento. Para se comparar as médias referidas entre os grupos, empregamos o teste t-student para aquelas variáveis que apresentarem distribuição gaussiana em ambos os grupos. Nos casos em que não se observou a normalidade nos dois grupos foi empregado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para as variáveis



categóricas utilizou-se o teste do qui-quadrado ou sua versão exata a depender da frequência das caselas resultantes.

Análises multivariadas que compunham a regressão logística para variáveis categóricas e regressão linear para variáveis numéricas (principalmente o valor de PPD) foram avaliadas quanto sua utilidade e realizadas caso viáveis. Foram incluídas na análise multivariada somente variáveis com reconhecida relevância clínica e estatística representadas por um valor de  $p < 0,05$ .

Em relação ao teste t-student, um intervalo de 95% de confiança para a diferença entre as médias foi calculado. Dados perdidos foram ignorados na aquisição dos p valores. Para efeito de análise empregamos nível de significância de 5%. Foi utilizado o programa SAS 9.3® (SAS Institute Inc, Cary, EUA).

### **Tamanho amostral**

Utilizamos amostra de conveniência, já que inquérito epidemiológico semelhante não existe na literatura, tampouco dados clínicos confiáveis que permitam cálculo amostral para a região.

### **Ética**

Todos os pacientes foram incluídos após concordância e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Este estudo está de acordo com a Declaração de Helsinki e com sua revisão feita em 2013. A presente pesquisa encontra-se aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UnB (CAAAE: 72312117.4.0000.5558) (Anexo I)

## RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 149 pacientes sendo 83 em uso de imunobiológicos e 66 em uso de outros imunossuppressores, denominado aqui como grupo MTX, pois foi a única droga utilizada no grupo que não fazia uso de imunobiológicos. As características demográficas podem ser observadas na Tabela 1.

Quanto à naturalidade dos pacientes, 22 (26,5%) do grupo que utilizava imunobiológicos nasceram no DF, enquanto 18 (27,3%) pacientes do grupo MTX nasceram no DF ( $p=0,698$ ) (Tabela 2). A maioria dos pacientes era procedente do DF, sendo 69 (83,1%) do grupo imunobiológicos e 50 (75,8%) do grupo MTX ( $p=0,267$ ) (Tabela 3).

Tabela 4. Características demográficas dos pacientes incluídos no estudo.

<b>CARACTERÍSTICA DEMOGRÁFICA</b>	<b>GRUPO IMUNOBIOLÓGICOS</b>	<b>GRUPO METOTREXATO</b>	<b>P</b>
Sexo			0,534
Masculino n(%)	47(56,6%)	34(51,5)	
Feminino n(%)	36(43,4)	32(48,5)	
Idade média(DP)	51,6(12,0)	51,1(14,4)	0,832
Tabagismo	11(13,3)	15(22,7)	0,219
Etilismo	17(20,5)	14(21,2)	0,835

Tabela 5. Naturalidade dos pacientes avaliados no estudo considerando a divisão de grupos proposta.

<b>NATURALIDADE</b>	<b>GRUPO IMUNOBIOLOGICOS</b>	<b>GRUPO METOTREXATO</b>
AC	1	0
BA	3	3
CE	8	5
DF	22	18
ES	1	0
GO	13	7
MA	0	7
MG	7	8
MT	1	1
PA	1	0
PB	4	4
PE	2	2
PI	4	7
RJ	4	0
RN	2	1
SP	1	1
TO	1	1

Tabela 6. Procedência dos pacientes avaliados no estudo considerando a divisão de grupos proposta.

<b>RESIDÊNCIA</b>	<b>GRUPO IMUNOBIOLOGICOS</b>	<b>GRUPO METOTREXATO</b>
BA	0(0,0%)	1(1,5%)
DF	69(83,1%)	50(75,8%)
GO	13(15,7%)	13(19,7%)
MG	1(1,2%)	2(3,0%)
TOTAL AVALIADO	83 (100%)	66 (100%)

A psoríase vulgar foi a forma mais comum em ambos os grupos (Tabela 5). Comparativamente, o grupo MTX apresentou maior proporção (90,9%) de psoríase vulgar do que o grupo de imunobiológicos (74,7%)( $p=0,026$ ). A forma pustulosa foi mais comum no grupo que utilizou imunobiológicos ( $p=0,007$ ). A frequência de outras formas de psoríase foi semelhante entre os grupos, bem como as classificações e a frequência de lesões ungueais, genitais ou de couro cabeludo.

Tabela 7. Características relacionadas à doença de base (psoríase) entre os pacientes incluídos no estudo.

<b>CARACTERÍSTICA DA PSORÍASE</b>	<b>GRUPO IMUNOBIOLOGICOS</b>	<b>GRUPO METOTREXATO</b>	<b>P</b>
FORMA VULGAR n(%)	62(74,7)	60(90,9)	0,026
FORMA PUSTULOSA n(%)	8(9,6)	0	0,007
PALMOPLANTAR n(%)	3(3,6)	1(1,5)	0,791
GUTATA n(%)	2(2,4)	3(4,5)	0,796
ERITRODÉRMICA n(%)	7(8,4)	2(3,0)	0,294
LESÃO UNGUEAL n(%)	51(61,4)	32(48,5)	0,078

LESÃO NO COURO CABELUDO n(%)	68(81,9)	53(80,3)	0,719
LESÃO GENITAL n(%)	44(53,0)	28(42,4)	0,204
BSA mediana (IIQ)	1 (9,5)	3(11)	0,137
PASI mediana (IIQ)	1,2(4,8)	1,8(5,3)	0,348
DLQI mediana (IIQ)	1(7,0)	3(7,25)	0,152

Legenda: n = número; BSA = Área de superfície corpórea; PASI = Índice de Gravidade da Psoríase por Área; DLQI = Índice Dermatológico de Qualidade de Vida.

Tabela 8. Lista dos imunobiológicos em uso pelos pacientes incluídos no estudo.

<b>IMUNOBIOLÓGICO EM USO</b>	<b>n(%)</b>
Adalimumabe	19(22,9)
Etanercepte	28(33,7)
Infliximabe	21(25,3)
Secuquinumabe	6(7,2)
Tocilizumabe	1(1,2)
Ustequinumabe	8(9,6)

Tabela 9. Características relacionadas ao risco, história pessoal e profilaxia da tuberculose entre os pacientes incluídos no estudo.

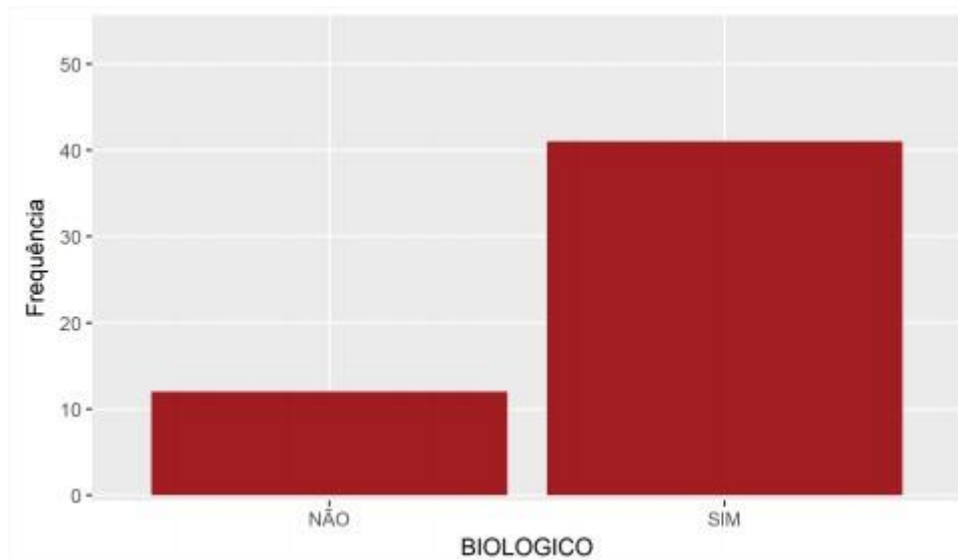
<b>CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS TUBERCULOSE</b>	<b>GRUPO À IMUNOBIOLÓGICOS</b>	<b>GRUPO METOTREXATO</b>	<b>P</b>
HISTÓRIA PESSOAL	2(2,4)	0	0,503
HISTÓRIA FAMILIAR	1(1,2)	3(4,5)	0,322
CICATRIZ BCG	61(73,5)	37(56,1)	0,789

HISTÓRIA QUIMIOPROFILAXIA	DE	7(8,4)	1(1,5)	0,423
------------------------------	----	--------	--------	-------

---

Em 41(49,4%) pacientes do grupo de imunobiológicos foi encontrado registro de PPD no prontuário ou consulta clínica do paciente. Destes, apenas 11 (13,2%) apresentavam valor de PPD atualizado no último ano. Do grupo MTX, somente 12 (14,5%) pacientes apresentaram valores de PPD na consulta clínica ou prontuário do paciente sendo que apenas 4(6,1%) possuíam valor de PPD atualizado.

Figura 1 – Distribuição de PPD prévio entre os grupos.



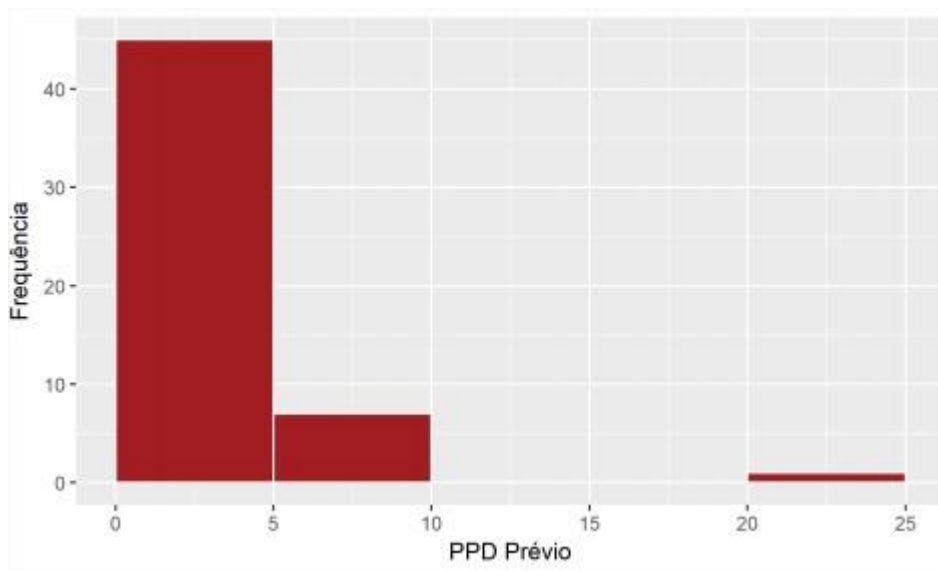
O encontro do valor de PPD foi mais frequente no grupo que estava utilizando imunobiológicos quando considerada a frequência geral ( $p < 0,001$ ). A frequência de valores de PPD considerando os exames atualizados no último ano foi semelhante entre os grupos ( $p = 0,238$ ).

Dos oito pacientes que realizaram profilaxia prévia, todos apresentavam valores prévios de PPD (há mais de 1 ano); dos 141 pacientes que não realizaram profilaxia prévia para tuberculose 45(31,9%) apresentavam valores de PPD prévio ( $p < 0,001$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos imunobiológicos e MTX em relação à história pregressa de TB ou em relação à história de quimioprofilaxia (Tabela 6). Apenas dois casos de TB foram descritos.

Estes casos restringiram-se ao grupo de imunobiológicos. Um dos pacientes apresentou a forma pulmonar de TB, enquanto outro apresentou a forma peritoneal de TB, ambos diagnosticados e tratados no ano de 2012. Após cura da doença, ambos os pacientes retomaram o uso de imunobiológicos. Não houve registro de mortalidade ou incapacidades permanentes resultantes de tuberculose nos pacientes avaliados.

O valor médio prévio do PPD no grupo biológicos foi de 2,1 mm e no grupo MTX foi de 0,8 mm. Modelo de regressão linear incluiu a variável história pregressa de TB e a variável uso de imunobiológicos ou não para tentar observar a influência destas duas características nos resultados numéricos do PPD. Não houve diferença significativa entre os dois grupos de imunobiológicos e MTX, considerando a interação da história pessoal de tuberculose  $p=0,3996$ .

Figura 2 – Distribuição geral de PPD prévios encontrados.



Entre os sete pacientes que realizaram quimioprofilaxia (QP) com Isoniazida, o período de uso de MTX variou de 1 a 19 anos (média de 9 anos). Quatro indivíduos usaram ciclosporina, dois não utilizaram, e de um não foi possível encontrar este dado. Todas as QP registradas ocorreram entre 2006 e 2014, ano em que iniciou a falta de PPD. Um paciente realizou a QP por duas vezes (2008 e 2011), este paciente foi o único que recebeu mais de um imunobiológico, tendo utilizado cinco diferentes, além de metotrexato e ciclosporina (Tabela10).

Três pacientes no grupo imunobiológico haviam reportado contato prévio com indivíduos com TB, no entanto sete pacientes deste grupo apresentaram PPD reator. Não houve concordância entre os indivíduos com PPD reator e o relato de contato com TB.



Tabela 10 – Características relacionadas a reatividade do PPD e uso de imunobiológico atual e prévio.

<b>Imunobiológico atual</b>	<b>Inflixixi prévio</b>	<b>Adali prévio</b>	<b>Etane prévio</b>	<b>Uste prévio</b>	<b>MTX prévio</b>	<b>Ciclosp prévio</b>	<b>QP Isoniazida</b>
Secuqui (2 anos)	5 anos	2 anos	1 ano	3 anos	13 anos	Sim	2008 e 2011
Adali (2 anos)	-	-	-	-	1 ano	Não	2012
Adali (6 anos)	-	-	-	-	5 anos	?	2012
Etane (4 anos)	-	-	-	-	3 anos	Sim	2014
Etane (15 anos)	-	-	-	-	19 anos	Não	2006
Inflixixi (4 anos)	-	-	-	-	4 anos	Sim	Sim (ano ?)
Inflixixi (6 anos)	-	-	-	-	5 anos	Sim	2012

Legenda: Inflixixi = infliximabe, Adali = adalimumabe, Etane = etanercept, Uste = ustequinumabe, MTX = metotrexate, Ciclosp = ciclosporina, QP = quimiprofilaxia.

## DISCUSSÃO

As mais diversas doenças auto-imunes têm associação comprovada com risco aumentado de infecção por TB e de progressão de ILTB para TB ativa (13). O entendimento que uma desregulação no sistema imunológico favoreça infecções é amplamente aceito, mas os mecanismos exatos precisam ser melhor estudados. Também é possível que a própria infecção por TB sirva de gatilho para a doença auto-imune, colaborando para mudar o ambiente do hospedeiro, desta forma tornando-o favorável à progressão da doença infecciosa.

O TNF-alfa é responsável direta ou indiretamente por diversas ações inflamatórias, como indução de citocinas pró-inflamatórias, aumento da migração de leucócitos, formação de granuloma, ativação de neutrófilos e eosinófilos, estímulo de enzimas de degradação de tecidos produzidas por sinoviócitos e condrócitos, entre outras (32). A etiologia da maioria das doenças auto-imunes não é completamente elucidada, mas as principais teorias sugerem que ocorram devido ao desequilíbrio entre citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias, ou ainda por um estado persistente de estimulação inflamatória. Em ambas possibilidades, espera-se encontrar níveis elevados de TNF-alfa. Os inibidores de TNF-alfa atuam ligando-se às moléculas circulantes de TNF-alfa (neutralizando-as), ou bloqueando a ligação aos receptores específicos presentes na membrana das células de defesa (33). O resultado é a diminuição da resposta inflamatória e do dano provocado por um estado inflamatório sustentado.

Com a diminuição de TNF-alfa circulante, o estímulo necessário para manter o granuloma coeso reduz gradativamente, e nesta situação de fragilidade imunológica, bacilos viáveis ocultos do interior de macrófagos podem voltar a se multiplicar, desencadeando tuberculose ativa posteriormente (34). Vários estudos têm demonstrado que pacientes com ILTB em uso de imunobiológicos (para diferentes doenças auto-imunes) estão sob risco muito mais elevado – até 4 vezes mais - de desenvolverem TB ativa quando comparados com a população sem ILTB (32). Existe variação no risco encontrado para cada agente

imunobiológico; o etanercept, por exemplo, oferece menos risco, ao mesmo tempo que também proporciona menor eficácia anti-inflamatória (21)

A psoríase é uma doença inflamatória crônica que gera significativa morbidade ao paciente atingido. A presença de lesões de pele resulta em significativa segregação social do paciente. A doença também pode cursar com acometimento sistêmico resultando em desarranjo metabólico, maior risco cardiovascular e alterações reumáticas graves. Pelo exposto, as medicações imunossupressoras e imunobiológicas são estratégias essenciais para o manejo da doença. No presente grupo, a forma vulgar, mais comum, foi mais frequente em pacientes que não utilizaram imunobiológicos. Este fato pode ser explicado pois os imunobiológicos são a última linha do tratamento da psoríase, reservados a casos graves ou refratários a outros tratamentos.

Outros fatores também podem elevar a probabilidade de evolução para TB ativa, como idade, comorbidades, uso de corticoide e drogas anti-reumáticas antes ou simultaneamente aos imunobiológicos, estado nutricional, uso de drogas, abuso de álcool e exposição frequente à pessoas bacilíferas (3).

O PPD é utilizado há mais de 100 anos na investigação de ILTB, e segue sendo um importante instrumento para esta finalidade nos dias de hoje. Não é a primeira vez que ocorre desabastecimento da tuberculina, em 2002 vários países sofreram com a falta de PPD. Já em 2013-2014, os dois laboratórios fabricantes do PPD com aprovação da Food and Drugs Administration (FDA) - Aplisol® da JHP Pharmaceuticals e Tubersol® da Sanofi Pasteur – bem como vários laboratórios europeus (como o *Staten Serum Institute*) passaram por um período de baixa ou nenhuma disponibilidade deste insumo. Por este motivo, muitos países acabaram publicando orientações para rastreio e manejo de ILTB em períodos de indisponibilidade de prova tuberculínica (35,36)

Não é possível mensurar o impacto da falta de PPD para a saúde pública durante esses 4 anos. Provavelmente a maior parcela dos pacientes submetidos à terapia com imunobiológicos neste período não realizou PPD. No entanto, falhas em registro de prontuário ou no exame clínico do paciente não nos possibilitam afirmar, com certeza absoluta, a proporção de pacientes no presente grupo que não realizou o teste de PPD. Apesar desta incerteza, o risco de

infecção latente e evolução para tuberculose ativa em pacientes que utilizam imunobiológicos pode estar aumentado.

A acentuada redução (quase 50%) no consumo de Isoniazida desde 2014 muito provavelmente está atrelada à falta de rasteio de ILTB. Como o IGRA não é disponibilizado pela rede pública e possui preço elevado (cerca de R\$ 300,00), não é uma opção viável por enquanto, exceto em alguns casos individualizados de pacientes com condições sócio-econômicas mais favoráveis, o que na prática é exceção. O fato de todos os pacientes que realizaram profilaxia prévia para tuberculose terem valores de PPD prévio, não significa que todos os pacientes de risco receberam profilaxia para tuberculose. No caso, o PPD age como definição da necessidade de tratamento e a falta do antígeno impossibilita, na maioria dos casos a profilaxia adequada.

A indisponibilidade de PPD tem impacto direto na redução da quimioprofilaxia da ILTB, a exemplo da nossa pesquisa onde apenas pacientes com PPD reator haviam realizado profilaxia. No caso dos usuários de inibidores de TNF-alfa, o MS recomenda o uso de Isoniazida por 6 a 9 meses (preferencialmente) quando houver história de contato com indivíduos com tuberculose, individualizando caso a caso, de acordo com as características e duração da exposição, e levando em conta os possíveis eventos adversos decorrentes do medicamento. Está prevista para 2018, a introdução de Isoniazida de 300mg no SUS, o que facilita a adesão dos pacientes, já que o tratamento da ILTB passa de 3 para 1 comprimido ao dia. (28)

A indicação de Isoniazida baseada na história clínica não é satisfatória para identificar os pacientes sob maior risco de ativação de ILTB. De acordo com os nossos achados, três pacientes no grupo imunobiológico haviam reportado contato prévio com indivíduos com TB, no entanto sete pacientes deste grupo apresentaram PPD reator, e não houve concordância entre os indivíduos com PPD reator e o relato de contato com TB. Em um país endêmico para TB como o Brasil, pode-se imaginar que diariamente as pessoas expõem-se ao convívio com indivíduos bacilíferos sem conhecimento disso. A falta da prova tuberculínica limita de forma preocupante o acesso ao tratamento pelas pessoas que necessitam se precaver contra a evolução da ILTB para TB ativa.

O principal objetivo da profilaxia com isoniazida consiste em evitar a evolução de ILTB para TB pulmonar ou para formas graves nos casos de pacientes que utilizam imunobiológicos. No presente estudo apenas dois pacientes do grupo imunobiológicos desenvolveram TB em algum momento de sua terapia. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos sob uso de MTX e imunobiológicos ( $p=0,309$ ). Este dado mostra que, apesar da deficiência em relação ao PPD dificultar o rastreamento da ILTB, a evolução clínica para TB não foi diferente entre os grupos. Há ainda que se considerar que a grande maioria dos pacientes que utilizam imunobiológicos já utilizaram imunossuppressores convencionais. No caso, esta ocorrência de dois casos de TB poderia ser atribuída ao efeito imunossupressor cumulativo e não ao próprio uso de imunobiológicos. Infelizmente o modelo de análise multivariada aqui testado não foi efetivo em pormenorizar esta questão.

Apesar da análise estatística não apontar diferença, há que se considerar a significância clínica de dois casos de tuberculose em apenas um dos grupos avaliados, quando em comparação com a população geral. É de se esperar que pacientes imunossuprimidos tenham maior chance de evoluir para TB do que a população geral. Infelizmente a existência de diversos confundidores tornam a avaliação desta frequência imprecisa. Tampouco é possível afirmar se a avaliação clínica, inefetiva para avaliar ILTB, é suficiente para o reconhecimento precoce da TB ativa. A ausência de incapacidades ou mortalidade relacionadas à TB demonstra que a avaliação clínica detalhada e frequente (frequência mínima de 3 meses para liberação da medicação), provavelmente evitou que consequências graves resultantes da TB ocorressem.

É necessário que o governo invista em medidas capazes de resolver permanentemente o problema de falta de PPD no Brasil. Uma das alternativas para resolver esta questão é o desenvolvimento da produção dos insumos pelos laboratórios brasileiros, que já produzem vacinas e medicamentos de boa qualidade. O Brasil também deve investir na criação de um novo método capaz de substituir o PPD. Na Dinamarca já existe pesquisa em fase III com um método chamado C-TB, que vem se mostrando tão eficaz quanto o IGRAs, mas sem a necessidade de aparato laboratorial complexo (37).

Como a psoríase é uma doença auto-imune primordialmente dermatológica, a confiabilidade do PPD é prejudicada, já que o resultado depende da reação de hipersensibilidade tardia mediada por células T na pele. Diversos estudos sugerem que a falha na diferenciação de células T presente na psoríase, bem como na AR e doença de Crohn, podem acarretar em prejuízo na resposta a inoculação do PPD, favorecendo maior incidência de falso-negativo (12,38). Por outro lado, reações superestimadas também podem ocorrer (fenômeno de Koebner). Estes fatores corroboram para que, em caso de disponibilidade de IGRA, este seja preferível ao PPD, além da maior sensibilidade e especificidade que possui (7). Ademais, nos casos onde as placas psoriásicas acometem os antebraços do paciente, torna-se inviável a realização da PT, então certamente a disponibilidade do IGRA para um grupo individualizado de pacientes poderia proporcionar o benefício de minimizar o risco de ativação de TB, bem como do uso desnecessário da quimioprofilaxia.

Em um estudo de custo-efetividade desenvolvido em 15 centros terciários de cuidado de pacientes reumatológicos, Freund *et al.*, chegou à conclusão de que a melhor alternativa seria a realização de PPD seguido de IGRA quando o primeiro for positivo (8). A implantação dessa estratégia para os pacientes com psoríase tornaria possível avaliar o grau de concordância entre PPD e IGRA para esse nicho de pacientes, que pode ser divergente das demais doenças auto-imunes.

Mais estudos precisam ser realizados com esse grupo vulnerável de pacientes, em países com maior incidência de TB, para identificarmos o verdadeiro risco ao qual estes pacientes estão sujeitos, e a melhor maneira de rastrear a ILTB de acordo com os aspectos epidemiológicos em que estão inseridos.

## Conclusões

A prevalência do não registro de PPD no grupo imunobiológico foi de 50,6%, ou seja, em mais da metade dos pacientes não foi possível avaliar o rastreio de ILTB. Não foi possível precisar qual porcentagem não realizou o exame por falta do insumo e qual porcentagem apenas não registrou ou não recordava da realização do exame. A maior parte dos indivíduos de ambos os grupos eram procedentes e naturais do DF, o segundo estado com maior procedência foi o Goiás. As características demográficas foram semelhantes entre os grupos.

O imunobiológico mais frequentemente utilizado foi o etanercepte, seguido do infliximabe e adalimumabe.

Quando comparado com o grupo MTX, percebemos que o grupo imunobiológico apresentou mais resultados de PPD (49,4% x 14,5%). Apenas cerca de um quarto, dos já poucos resultados de PPD do grupo imunobiológico, é recente. Isto indica que há um esforço para que este exame seja realizado, porém devido à falta do insumo, não é possível cumpri-lo para todos do grupo mais vulnerável.

A baixa quantidade de pacientes que realizaram quimioprofilaxia (8 no total, 7 do grupo imunobiológico) para ILTB pode ter relação direta com a reduzida prevalência de PPD encontrada. Assim como a diminuição drástica de consumo de isoniazida em âmbito nacional, coincide com o período de desabastecimento de PPD. Estes achados sugerem que menos profilaxias vêm sendo realizadas porque está se rastreando menos ILTB.

O HUB vem sofrendo com a falta de PPD desde 2014, intercalando períodos de indisponibilidade absoluta com estoque limitado e efêmero, o que provavelmente se refletiu na baixa prevalência de PPD prévio e ainda menor de PPD recente. Algumas das alternativas que vislumbramos para resolver o problema são: 1) obtenção da tecnologia e desenvolvimento da tuberculina por laboratórios de instituições públicas; 2) elaboração de um novo exame capaz de

diagnosticar ILTB com eficácia semelhante ou superior ao PPD, e com custo acessível; 3) incorporação do IGRA na lista de exames oferecidos pelo SUS para populações de risco, ressaltando-se a necessidade de reduzir o preço deste exame.

Concluimos que não é possível mensurar o impacto negativo, individual e ecológico, da falta de PPD na indicação de quimioprofilaxia de ILTB para os pacientes em tratamento com imunobiológicos. É uma população com elevado risco de progressão de ILTB para TB ativa, bem como de TB primária, e que vem aumentando com o passar dos anos. Não é razoável que este risco seja negligenciado.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organização Mundial de Saúde. Global tuberculosis report 2017. Geneva; 2017.
2. Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde (Brasil). Boletim Epidemiológico. [Internet]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/23/2017-V-48-N-8-Indicadores-priorit--rios-para-o-monitoramento-do-Plano-Nacional-pelo-Fim-da-Tuberculose-como-Problema-de-Sa--de-P--blica-no-Brasil> [Acessado em 10/07/18].
3. Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde (Brasil). Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil [Internet]. Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde. 2011. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/bvs>
4. Jawetz, Melnick A. Microbiologia Médica. 26º ed. New York: AMGH; 2014. 313-322 p.
5. Organização Mundial de Saúde. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection [Internet]. 2015. Disponível em: [http://www.who.int/tb/publications/ltbi\\_document\\_page/en/](http://www.who.int/tb/publications/ltbi_document_page/en/)
6. Centro de Controle de Doenças (Estados Unidos). Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers. 2013. Disponível em: <https://www.cdc.gov/tb/publications/ltbi/pdf/targetedltbi>
7. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis : New Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection : Areas of Uncertainty and Recommendations for Research. Ann Intern Med Artic. 2007;146:340–54.
8. Freund R, et al. Analyse coût–efficacité des stratégies utilisant les nouveaux tests diagnostiques immunologiques dans le dépistage de la tuberculose latente avant traitement par anti-TNF. Presse Med.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.09.029>

9. Simone C De, Caldarola G, Perino F, Peris K. Treatment of psoriasis with anti-TNF alpha blocking agents : impact of immunogenicity. *Int Trends Immun.* 2015;3(1):17–21.
10. Monteleone G, Pallone F, MacDonald TT, Chimenti S, Costanzo A. Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches. *Clin Sci.* 2011;120(1):1–11.
11. Girolomoni G, et al. Safety of anti-TNF $\alpha$  agents in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2012;34(4):548–60.
12. Goldenstein-schainberg C, Helena M, Favarato S, Ranza R. Conceitos atuais e relevantes sobre artrite psoriásica. *Rev Bras Reumatol* 2012;52(1):92-106.
13. Ramagopalan S V., Goldacre R, Skingsley A, Conlon C, Goldacre MJ. Associations between selected immune-mediated diseases and tuberculosis: Record-linkage studies. *BMC Medicine*; 2013 11:97. Disponível em <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/97>
14. Yonekura CL, Oliveira RDR, Tifton DC, Ranza R, Ranzolin A, Hayata AL, et al. Incidence of tuberculosis among patients with rheumatoid arthritis using TNF blockers in Brazil: data from the Brazilian Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases (BiobadaBrasil). *Rev Bras Reumatol. Elsevier*; 2017;57(S 2):477–83.
15. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol.* 2017;177(3):628–36.
16. Abreu C, Sarmiento A, Magro F. Screening, prophylaxis and counselling before the start of biological therapies: A practical approach focused on IBD patients. *Dig Liver Dis [Internet]. Editrice Gastroenterologica Italiana*; 2017;49(12):1289–97. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2017.09.002>

17. Rutherford AI, Patarata E, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Opportunistic infections in rheumatoid arthritis patients exposed to biologic therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology* [Internet]. 2018. Disponível em: <https://academic.oup.com/rheumatology/advance-article/doi/10.1093/rheumatology/key023/4909875>
18. Tilton D, Ranzolin A, Hayata AL, Bertolo MB, Pinheiro M, et al. Registro brasileiro de monitorização de terapias biológicas em doenças reumaticas - BiobadaBrasil - Relatório de 30/06/2014. [Internet]. 2014. Disponível em: <https://biobadaser.ser.es/biobadamerica/Brasil/cgi-bin/noticias/noticia.aspx?id=19>
19. Goh L, Jewell T, Laversuch C, Samanta A. Análise sistemática da influência do antifator de necrose tumoral [anti-TNF] sobre as taxas de infecção em pacientes com artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. Elsevier; 2013;53(6):501–15. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2012.12.001>
20. Leite Júnior JC, Ramos RTT, Robazzi TCMV. Tratamento da tuberculose latente em pacientes com doenças reumáticas juvenis: uma revisão sistemática. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. Elsevier; 2017;57(3):245–53. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.11.005>
21. Ganzetti G, Campanati A, Molinelli E, Offidani A. Biologic Therapy in Inflammatory and Immunomediated Skin Diseases: Safety Profile. *Curr Drug Saf*. 2016;11(1):12–21.
22. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Relatório BiobadaBrasil - 10 anos [Internet]. 2017. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/biobadabrasil/relatorio-biobadabrasil-10-anos/>
23. Mazza-Stalder J, Nicod L, Janssens JP. La tuberculose extrapulmonaire. *Rev Mal Respir* [Internet]. Elsevier; 2012;29(4):566–78. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2011.05.021>

24. Wani RLS. Clinical manifestations of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis. *South Sudan Med J.* 2013;6(3):52–6.
25. Kwan C, Ernst JD. HIV and tuberculosis: A deadly human syndemic. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(2):351–76.
26. Dobler CC. 2016. Biologic agents and tuberculosis. *Microbiol Spectrum* 4(6):1-12. doi:10.1128 /microbiolspec.TNMI7-0026-2016.
27. Ozguler Y, Hatemi G, Ugurlu S, Seyahi E, Melikoglu M, Borekci S, et al. Re-initiation of biologics after the development of tuberculosis under anti-TNF therapy. *Rheumatol Int. S B Heidelberg;* 2016;36(12):1719–25.
28. Ministério da Saúde (Brasil) [homepage]. Teste Rápido Molecular para tuberculose amplia rede de diagnóstico. [acesso em 27 de Março de 2018]. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/42872-teste-rapido-molecular-para-tuberculose-amplia-rede-de-diagnostico#>
29. Agência de administração de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos (FDA) [homepage]. CBER-Regulated Products: Resolved Shortages. [acesso em 27 de Março de 2018]. Disponível em: <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/safetyavailability/shortages/ucm351943.htm>
30. Tribunal de Contas da União. Relatório de inspeção [Internet]. Brasília; 2017. Disponível em: <https://tcu.jusbrasil.com.br/jurisprudencia/499590198/relatorio-de-inspecao-ri-746120178/inteiro-teor-499590231?#>
31. Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde (Brasil). Nota informativa Nº 08 , de 2014 [Internet]. Disponível em: [http://portal.saude.pe.gov.br/sites/portal.saude.pe.gov.br/files/nota\\_informativa\\_ppd.pdf](http://portal.saude.pe.gov.br/sites/portal.saude.pe.gov.br/files/nota_informativa_ppd.pdf)
32. Baddley J.W. et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biologic therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune

- effector molecules [I]: anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  agents). *Clin Microbiol Infect*. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.12.025>
33. Rønholt K, Iversen L. Old and new biological therapies for psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11).
  34. Xie X, Li F, Chen JW, Wang J. Risk of tuberculosis infection in anti-TNF- $\alpha$  biological therapy: From bench to bedside. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. Elsevier; 2014;47(4):268–74. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2013.03.005>
  35. Centro de Controle de Doenças (Estados Unidos). National shortage of purified-protein derivative tuberculin products. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2013;62(16):312. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23615675>
  36. Tebruegge M, Buonsenso D, Brinkmann F, Noguera-Julian A, Pavić I, Arbore AS, et al. European shortage of purified protein derivative and its impact on tuberculosis screening practices. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(10):1293–9.
  37. Ruhwald M, Aggerbeck H, Gallardo RV, Hoff ST, Villate JI, Borregaard B, et al. Safety and efficacy of the C-Tb skin test to diagnose *Mycobacterium tuberculosis* infection, compared with an interferon  $\gamma$  release assay and the tuberculin skin test: a phase 3, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(4):259–68.
  38. Lima EV de A, Lima M de A, Duarte Â, Marques C, Benard G, Lorena V, et al. Investigação de infecção tuberculosa latente em pacientes com psoríase candidatos ao uso de drogas imunobiológicas. *An Bras Dermatol*. 2011;86(4):716–24.

# ANEXO I

## COMITÊ DE ÉTICA

UNB - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Identificação do DNA da Leishmania, Mycobacterium Tuberculosis e Mycobacterium leprae de pacientes em terapia com imunobiológicos no Distrito Federal.

**Pesquisador:** Ciro Martins Gomes

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 72312117.4.0000.5558

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário de Brasília - HUB

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.306.632

#### Apresentação do Projeto:

Os pesquisadores pretendem avaliar se os pacientes em uso de drogas imunossupressoras apresentam um risco maior de desenvolver tuberculose, hanseníase e leishmaniose. Será realizado o PCR em pacientes que usam ou não drogas imunossupressoras. Os testes serão realizados em amostras de sangue total por venopunção cubital e será processado por kit de extração. E na Linfa, por raspado dérmico que será coletado com lâmina de bisturi número 15 após compressão mecânica com pinça hemostática. Tal coleta será realizada em 6 sítios: 2 orelhas, 2 cotovelos e 2 joelhos. A amostra de linfa será aplicada em papel de filtro.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral:

O objetivo do presente estudo consiste identificação do DNA de Leishmania, M. tuberculosis e M leprae em sangue e linfa de pacientes com doenças auto-imunes em terapia de manutenção com imunobiológicos e que residem em áreas endêmicas para as referidas doenças, e comparar com amostras populacionais semelhantes: a) que estejam em uso de outras drogas imunossupressoras não imunobiológicas, como por exemplo metotrexato e micofenolato de mofetila, b) que não estejam em uso de drogas imunossupressoras e c) população imunocompetente atendida no

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

UNB - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 2.306.632

ambulatório de Dermatologia do HUB

Objetivos Específicos:

a) Padronização de reação em cadeia da polimerase convencional para genes específicos de Leishmania, M. tuberculosis e M. leprae no Laboratório de Dermatocologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília - UnB.

b) Prevalência de DNA dos referidos patógenos na população sadia

c) Prevalência de DNA dos referidos patógenos em pacientes que utilizam imunobiológicos.

d) Observação do impacto destas infecções ocultas em pacientes que utilizam imunobiológicos.

e) Elaboração de recomendações para o uso da PCR em pacientes que utilizam imunobiológicos.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Podem ocorrer pequenos sangramentos, hematoma e dor nos locais de coleta de sangue e linfa

Benefícios:

Os possíveis benefícios do projeto são relacionados à monitorização do risco do uso de imunossupressores no Sistema Único de Saúde - SUS

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto poderá ter alguma utilidade para pacientes em uso de drogas imunossupressoras pela possibilidade de diagnóstico precoce no caso de desenvolvimento de sintomatologia.

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

o TCLE foi adequado para entendimento pelos pacientes.

**Recomendações:**

Acrescentar o currículo da Dra Lícia Maria Henrique da Mota

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

Pela aprovação

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto apreciado na 7ª Reunião Ordinária do CEP-FM-UnB-2017. Após apresentação do parecer do (a) Relator (a), aberta a discussão para os membros do Colegiado. O projeto foi Aprovado. Vide recomendações.

De acordo com a Resolução 466/2012-CONEP/CNS, itens X.1.- 3.b. e XI.-2.d, este Comitê chama a atenção da obrigatoriedade de envio do relatório parcial semestral e final do projeto de pesquisa através de Notificação na Plataforma Brasil, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa.

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900  
UF: DF Município: BRASÍLIA  
Telefone: (61)3107-1918 E-mail: cepfm@unb.br

**UNB - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA**



Continuação do Parecer: 2.306.632

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_950922.pdf	11/09/2017 22:06:12		Aceito
Outros	lattesciro.pdf	11/09/2017 21:59:13	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito
Outros	lattespatricia.pdf	11/09/2017 21:57:11	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	11/09/2017 21:48:45	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	11/09/2017 21:48:11	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	CEPTCLEHUB.docx	11/09/2017 21:47:00	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito
Outros	concordancia003.pdf	25/07/2017 20:37:58	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	cienciahubciro.pdf	25/07/2017 20:37:21	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto001.pdf	25/07/2017 20:36:56	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito
Outros	resumoestrut.docx	04/07/2017 18:15:58	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito
Outros	termo004.pdf	03/07/2017 21:19:04	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito
Outros	responsabilidade001.pdf	03/07/2017 21:16:29	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito
Orçamento	orcamento003.pdf	03/07/2017 21:15:46	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Avaliação da CONEP:**

Não

BRASÍLIA, 29 de Setembro de 2017

\_\_\_\_\_  
**Assinado por:**  
**Florêncio Figueiredo Cavalcanti Neto**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br



## ANEXO II

### DLQI

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

#### APÊNDICE

#### ÍNDICE DE QUALIDADE DE VIDA EM DERMATOLOGIA - DLQI-BRA

Este questionário visa a medir o quanto o problema de pele que você tem afetou sua vida durante a semana que passou.

Escolha apenas uma resposta para cada pergunta e marque um X sobre a alternativa correspondente.

1. O quanto sua pele foi afetada durante a semana que passou por causa de coceira, inflamação, dor ou queimação?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada
-------------------	------------	------------	--------

2. Quanto constrangimento ou outro tipo de limitação foi causado por sua pele durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada
-------------------	------------	------------	--------

3. O quanto sua pele interferiu nas suas atividades de compras ou passeios, em casa ou locais públicos, durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

4. Até que ponto sua pele interferiu na semana que passou com relação às roupas que você normalmente usa?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

5. O quanto sua pele afetou qualquer uma das suas atividades sociais ou de lazer na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

6. Quão difícil foi para você praticar esportes durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

7. Sua pele impediu que você fosse trabalhar ou estudar durante a semana que passou?

3 sim	0 não	0 sem relevância
-------	-------	------------------

Em caso negativo, sua pele já foi problema para você no trabalho ou na vida escolar?

2 bastante	1 um pouco	0 nada
------------	------------	--------

8. Quão problemática se tornou sua relação com o(a) parceiro(a), amigos próximos ou parentes, por causa de sua pele?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

9. Até que ponto sua pele criou dificuldades na sua vida sexual na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

10. Até que ponto seu tratamento dermatológico criou problemas para você na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

## ANEXO III

### PASI

**Quadro 1 - Índice de Gravidade e Extensão das Lesões Psoriásicas Utilizadas para Cálculo do PASI (adaptado de Feldman SR e Krueger GG) (42)**

EXTENSÃO	ÍNDICE DE GRAVIDADE (Soma dos escores de eritema, infiltração e descamação.)		
	Eritema	Infiltração	Descamação
0 (ausente)			
1 (abaixo de 10%)	0 (ausente)	0 (ausente)	0 (ausente)
2 (10%-30%)	1 (leve)	1 (leve)	1 (leve)
3 (30%-50%)	2 (moderado)	2 (moderado)	2 (moderado)
4 (50%-70%)	3 (intenso)	3 (intenso)	3 (intenso)
5 (70%-90%)	4 (muito intenso)	4 (muito intenso)	4 (muito intenso)

**Quadro 2 - Cálculo do Psoriasis Area and Severity Index (PASI) (adaptado de Feldman SR e Krueger GG) (42)**

Região	PSC*	Extensão ** [E]	Índice de gravidade ** [IG]	Índice de PASI da região [PSC] x [E] x [IG]
Cabeça	0,1			
Tronco	0,2			
Membros superiores	0,3			
Membros inferiores	0,4			
PASI TOTAL (soma dos PASI das regiões)				

\*Porcentagem da superfície corporal (0,1 = 10%; 0,2 = 20%; 0,3 = 30%; 0,4 = 40%)

\*\* Baseado no Quadro 1.

FONTE <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Psoriase.pdf>

# APÊNDICE I

## FICHA CLÍNICA

Pront. \_\_\_\_\_ Data do exame clínico \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Sexo: 1.( ) Masc 2.( )Fem

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ idade atual : \_\_\_\_\_

Tel: \_\_\_\_\_

End:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Natural \_\_\_\_\_ de:

\_\_\_\_\_

Procedente de: \_\_\_\_\_

Local de residência / há quanto tempo

\_\_\_\_\_

Cor da pele: 1.( ) branca 2.( ) negro 3.( ) pardo 4.( ) amarelo 5.( ) outra

Data diagnóstico de psoríase:

Forma clínica:

1. ( ) vulgar (em placas) 2. ( ) gutata 3. ( ) palmoplantar 4. ( ) pustulosa

5. ( ) eritrodérmica 6. ( ) ungueal

BSA: PASI:

DLQI:

Circunferência abdominal:

Peso: Altura:

Onicopatía: 0.( ) Não 1.( ) Sim

NAPSI:

Acometimento couro cabeludo: 0.( ) Não 1.( ) Sim

Acometimento genital / sulco interglúteo: 0.( ) Não 1.( ) Sim

Tabagismo: 0.( ) Não 1.( ) Sim

Etilismo: 0.( ) Não 1.( ) Sim

Prurido: 0. ( ) Não 1.( ) Sim

Melhora com sol: 0.( ) Não 1.( ) Sim

Piora com alteração do humor: 0.( ) Não 1.( ) Sim

HFAM psoríase: 0.( ) Não 1.( ) Sim

HFam de MH ( ) Leishmaniose ( )

Em tratamento para psoríase? 0.( ) não ( ) sim

Qual?

1. ( ) fototerapia

2. ( ) Tópico: \_\_\_\_\_

3. ( ) sistêmico MTX: ( ) VO ( ) Parenteral – Dose: \_\_\_\_\_

4. ( ) Sistêmico acitretina

5. ( ) ciclosporina:

6. biológico: ( ) infliximabe ( ) adalimumabe ( ) etanercepte ( ) ustekinumabe

7.outros:\_\_\_\_\_

Dose:

Tratamentos prévio:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Comorbidades: ( ) DM ( ) HAS ( ) Dislipidemia ( ) Cardiopatia

( ) HIV/AIDS ( ) Alcoolismo ( ) Tabagismo ( ) Câncer ( ) Doença Mental

( ) outras: \_\_\_\_\_

Toma algum medicamento? \_\_\_\_\_

Sintomas articulares: 0.( ) não 1. ( ) sim: a) dedo em salsicha ( ) b) artralgia  
( ) c) dor tendão de Aquiles ( )

Início dos sintomas articulares:

Classificação reumatológica:

1.( ) só psoríase 2. ( ) Psoríase e artrose 3.( ) Psoríase e FM 4. ( ) Artrite  
psoriásica 5. ( ) Indefinido

Intercorrências:

**História prévia de ( ) MH ( ) Leishmaniose ( ) Tuberculose ( )**

## INVESTIGAÇÃO TUBERCULOSE

História pessoal: ( ) não ( ) sim

Se SIM: ano do diagnóstico \_\_\_\_\_ forma: ( ) pulmonar ( ) extrapulmonar: 1- pleural 2- gang. perif 3- geniturinária 4- óssea 5- ocular 6- miliar 7- meningoencefálica 8- cutânea 9- laríngea 10- outra

Tratamento anterior ( ) não ( ) sim: em \_\_\_\_\_ (ano) ( ) completo ( ) incompleto

História familiar / contato intradomiciliar: ( ) não ( ) sim; quando? \_\_\_\_\_

Vacinação BCG: ( ) não ( ) sim, quantas doses ? ( ) há mais de 2 anos ( ) sim, há menos de 2 anos

Sintomático respiratório? (tosse > 3 semanas): ( ) sim ( ) não

Se SIM, questionar outros sintomas: ( ) febre ( ) perda de peso ( ) expectoração ( ) sudorese noturna ( ) astenia ( ) anorexia

Presença de escarro? ( ) não ( ) sim - solicitar coleta escarro para baciloscopia / BAAR - 2 amostras ??? (incluir ou não)

Rx tórax prévio: data \_\_\_\_\_ ( ) normal ( ) suspeito ( ) outra patologia ( ) não realizado

Rx tórax atual (solicitar para todos os pacientes, com laudo):

data \_\_\_\_\_ ( ) normal ( ) suspeito ( ) outra patologia

PPD prévio : ( ) não ( ) sim; quando? \_\_\_\_\_

( ) não reator 0 a 4mm ( ) reator fraco 5 a 9mm ( ) reator forte  $\geq 10$  mm

PPD atual : data \_\_\_\_\_

OBS: não retestar indivíduos que tiverem PPD anterior reator forte

( ) não reator 0 a 4mm ( ) reator fraco 5 a 9mm ( ) reator forte  $\geq 10$  mm

Quimioprofilaxia TB prévia (isoniazida): ( ) não ( ) sim

Quando? \_\_\_\_\_ Quantos meses? \_\_\_\_\_

Quimioprofilaxia TB atual: ( ) Não ( ) Sim

## INVESTIGAÇÃO LEISHMANIOSE

História progressiva de leishmaniose? Tipo \_\_\_\_\_ Tratamento

\_\_\_\_\_

História de ferida na pele que demorou a cicatrizar: Quando? \_\_\_\_\_ Por quanto tempo?

\_\_\_\_\_

Queixas nasais:

Sangramento ( ), secreção constante ( ), perfuração de septo ( )

Contato recente com área de matas ou beiras de rios (pesca, lazer, trabalho):  
Quando? \_\_\_\_\_ Por quanto tempo? \_\_\_\_\_

Reside com animais domésticos ( ) sim ( ) não. Quais?

\_\_\_\_\_

---

---

Quantos? \_\_\_\_\_ Algum com suspeita de leishmaniose canina?

---

INVESTIGAÇÃO HANSENÍASE:

História pregressa de hanseníase?

Forma \_\_\_\_\_

Quando?

---

Tratamento:

---

Manchas dormentes no corpo, úlceras plantares? Se sim descreva o exame dermatológico:

---

---

Nervos periféricos dolorosos ou espessados?

---

---

Contato ou parente com hanseníase?

---

---



EXAMES:

Data:

HMG:

Hto:

Plq:

Leuc:

Gli:

Colt:

TG:

VHS:

PCR:

FR:

a1-glicoptn:

Ác. Úrico:

Ur:

Creat:

TGO:

TGP:

GGT:

FA:

VDRL:

sorologia HIV:

HBV:

HCV:

BHCG:

Calendário vacinal: