



# Infecção latente por tuberculose em pacientes com doenças reumatológicas

Camila Anton<sup>1,2,a</sup>, Felipe Dominguez Machado<sup>1,2,b</sup>,  
Jorge Mario Ahumada Ramirez<sup>1,2,c</sup>, Rafaela Manzoni Bernardi<sup>1,2,d</sup>,  
Penélope Esther Palominos<sup>3,e</sup>, Claiton Viegas Brenol<sup>3,f</sup>,  
Fernanda Carvalho de Queiroz Mello<sup>4,g</sup>, Denise Rossato Silva<sup>1,2,h</sup>

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), Brasil.
  2. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brasil.
  3. Serviço de Reumatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brasil.
  4. Instituto de Doenças do Tórax, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0003-2288-6351>  
b. <http://orcid.org/0000-0001-5868-7974>  
c. <http://orcid.org/0000-0002-9564-9376>  
d. <http://orcid.org/0000-0003-4424-0113>  
e. <http://orcid.org/0000-0003-0132-4325>  
f. <http://orcid.org/0000-0003-0229-7912>  
g. <http://orcid.org/0000-0003-3250-6738>  
h. <http://orcid.org/0000-0003-0230-2734>

## RESUMO

A maioria das pessoas infectadas por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) não possui sinais ou sintomas da doença, quadro conhecido como infecção latente por tuberculose (ILTb). A introdução de agentes biológicos, sobretudo inibidores do fator de necrose tumoral (iTNF), para o tratamento de doenças imunomediadas, como artrite reumatoide (AR) e outras doenças reumatológicas, aumentou o risco de reativação de ILTB, levando ao desenvolvimento de tuberculose (TB) ativa. Assim, esta revisão abordará os aspectos relacionados à ILTB em pacientes com doenças reumatológicas, especialmente naqueles em uso de medicamentos iTNF. Para tanto, serão considerados a definição e a prevalência de ILTB, os mecanismos associados às doenças e às medicações em uso, bem como os critérios para rastreamento, diagnóstico e tratamento da ILTB. Como a reativação da ILTB é responsável pela grande proporção de casos de TB ativa, o diagnóstico e o tratamento adequados são cruciais, principalmente em grupos de alto risco, como os pacientes com doenças reumatológicas.

**Descritores:** Tuberculose; Tuberculose latente; Teste tuberculínico; Tratamento anti-TNF; Fator de necrose tumoral alfa; Artrite reumatoide.

**Recebido:** 24 janeiro 2019.

**Aprovado:** 27 fevereiro 2019.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), Brasil.

## INTRODUÇÃO

A maioria das pessoas infectadas por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) não possui sinais ou sintomas da doença, quadro conhecido como infecção latente por tuberculose (ILTb). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 2 a 3 bilhões de pessoas no mundo estão infectadas por Mtb, das quais 5 a 15% irão evoluir de ILTB para a doença sintomática ativa durante sua vida. A reativação da ILTB é responsável pela grande proporção de casos de tuberculose (TB) ativa, o que torna o diagnóstico e o tratamento cruciais, especialmente em grupos de alto risco.<sup>(1-3)</sup>

A introdução de agentes biológicos, sobretudo inibidores do fator de necrose tumoral (iTNF), para o tratamento de doenças imunomediadas, como artrite reumatoide (AR) e outras doenças reumatológicas, aumentou o risco de desenvolvimento de TB.<sup>(4)</sup> Os iTNF podem favorecer a reativação da TB ao neutralizar o TNF, o qual protege o hospedeiro contra o Mtb e desempenha um papel fundamental para a formação do granuloma que limita a extensão da lesão.<sup>(1,5,6)</sup>

Dessa forma, o objetivo deste artigo é revisar os aspectos relacionados à ILTB em pacientes com doenças reumatológicas, especialmente naqueles em uso de medicamentos iTNF. Para tanto, serão abordados a definição e a prevalência de ILTB, os mecanismos associados às doenças e às medicações em uso, bem como os critérios para rastreamento, diagnóstico e tratamento da ILTB.

## DEFINIÇÃO E MECANISMOS DA ILTB NAS DOENÇAS REUMATOLÓGICAS

De acordo com a OMS, a ILTB é caracterizada pela presença de resposta imune persistente ao Mtb, sem evidências clínicas de doença ativa.<sup>(7)</sup> A chance de infecção após se expor ao bacilo da TB é de cerca de 30% em pessoas saudáveis, dependendo do grau de exposição, da infectividade do caso índice e dos fatores imunológicos do indivíduo. Aproximadamente 5% das pessoas não conseguem impedir a multiplicação dos bacilos e, então, desenvolvem a doença ativa logo após a infecção. Outros 5% adoececem posteriormente por reativação da infecção

### Correspondência para:

Denise Rossato Silva. Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 2050, Bairro Santa Cecília, CEP: 900035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 51 3359-8000. E-mail: denise.rossato@terra.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

latente ou em consequência de uma nova exposição ao bacilo. Além disso, diversos fatores podem aumentar o risco de reativação da TB, como as doenças ou os tratamentos imunossupressores utilizados nas doenças reumatológicas.<sup>(8)</sup>

De acordo com pesquisas realizadas em pacientes com AR, mesmo aqueles que nunca usaram iTNF têm um risco de TB de duas a dez vezes maior em comparação com a população geral.<sup>(9-13)</sup> Em um desses estudos, que foi de coorte prospectivo de base populacional,<sup>(9)</sup> realizado na Suécia, demonstrou-se que pacientes com AR não expostos a biológicos tinham um risco quatro vezes maior de TB quando comparados à população geral, ressaltando que o risco de TB independe do uso de iTNF e que, provavelmente, esteja associado à imunossupressão ligada à doença e à utilização de outras medicações, como os corticosteroides.

De qualquer forma, o uso de iTNF está relacionado a um risco de TB de 2 a 30 vezes maior, dependendo do medicamento utilizado e do local de realização do estudo.<sup>(9-14)</sup> Sabe-se que o TNF possui um papel crítico em relação à resposta do hospedeiro à infecção, pois influencia o transporte de células até o foco infeccioso, promovendo a formação do granuloma capaz de conter a progressão da doença, bem como aumenta a capacidade fagocítica dos macrófagos e a morte de bactérias intracelulares viáveis. Além disso, o TNF é responsável pela manutenção da integridade estrutural do granuloma. Assim, o uso de antagonistas do TNF leva à retomada do crescimento micobacteriano dentro do granuloma, resultando, até mesmo, na sua desintegração estrutural (Figura 1).<sup>(15,16)</sup>

Outra classe de medicamentos utilizados no tratamento de doenças reumatológicas são os biológicos não iTNF, tais como: anti-interleucina-1 (IL-1) anakinra (ANK), inibidor do receptor de IL-6 tocilizumabe (TCZ), anti-CD20 rituximabe (RTX), bloqueador do coestímulo dos linfócitos T abatacepte (ABT), anti-IL-12 e IL-23 uestequinumabe (UST) e anti IL-17 secuquinumabe (SEC). Conforme dados de ensaios clínicos controlados e de registros nacionais, os biológicos não iTNF têm um risco de reativação de TB desprezível. Assim, provavelmente, nesses casos, o rastreamento de ILTB não seja necessário e esses medicamentos sejam a opção mais segura em pacientes com risco aumentado de reativação de TB.<sup>(17)</sup>

## DIAGNÓSTICO DE ILTB

Para o diagnóstico de ILTB, há o teste tuberculínico (TT), também conhecido como prova tuberculínica ou reação de Mantoux, e os testes IGRA (do inglês *interferon-gamma release assay* – ensaio de liberação do interferon gama). Ambos não diferenciam a infecção de doença ativa, por isso são apenas utilizados para diagnosticar a ILTB.<sup>(7)</sup>

### Teste tuberculínico (TT)

O TT tem sido utilizado há muitos anos para o diagnóstico da ILTB. De duas a dez semanas após

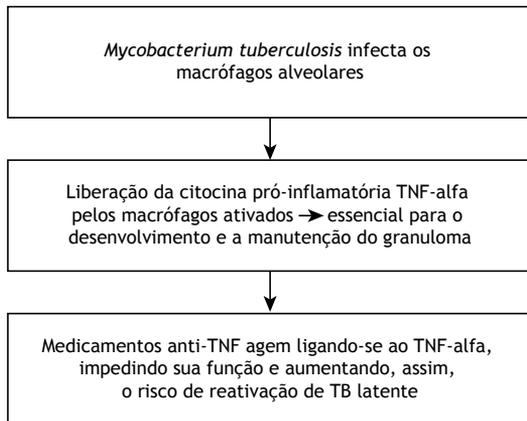
a infecção pelo Mtb, os linfócitos T tornam-se sensíveis aos componentes do bacilo, e a injeção de antígeno tuberculínico desencadeia uma reação de hipersensibilidade tardia. A tuberculina utilizada no Brasil (PPD-Rt23) é aplicada segundo a técnica e o material preconizados pela OMS, por via intradérmica, na parte anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1 mL, equivalente a 2 UT (unidade tuberculínica). A leitura do TT é realizada de 48 a 72 horas após a aplicação (com a possibilidade de se estender por até 96 horas), medindo-se o diâmetro transverso da área endurecida em milímetros e desprezando-se o eritema circundante. Em pacientes candidatos ao uso de biológicos para doenças reumatológicas, considera-se o critério  $\geq 5$  mm para indicar tratamento de ILTB.<sup>(8,18)</sup>

Podem ocorrer resultados falso-positivos (TT positivo e sem ILTB) em indivíduos infectados por micobactérias não tuberculosas ou vacinados com o bacilo de Calmette-Guérin (BCG), principalmente se a vacinação (ou revacinação) ocorrer após o primeiro ano de vida, quando a BCG produz reações maiores e mais duradouras. Contudo, o efeito da BCG neonatal no TT diminui gradualmente nos primeiros sete anos de vida.<sup>(19)</sup> Além disso, vacinação com a BCG não tem influência significativa na resposta do TT após dez anos.<sup>(20)</sup> Em países endêmicos, a positividade do TT reflete mais provavelmente uma alta prevalência de ILTB do que um resultado da vacinação com a BCG.<sup>(19,20)</sup>

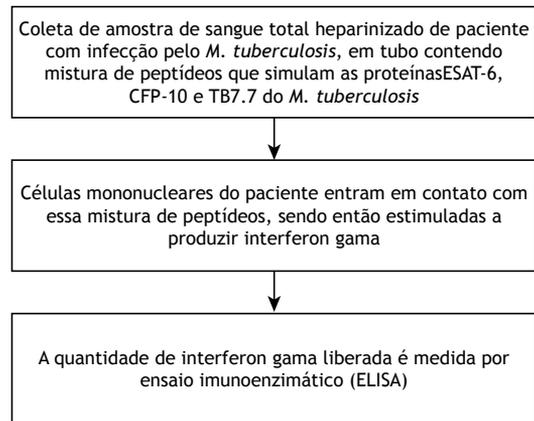
Já os resultados falso-negativos (TT negativo e com ILTB) podem ocorrer em pacientes imunossuprimidos em uso de corticosteroides (doses de prednisona  $> 15$  mg/dia) e de outros imunossupressores, situação bastante comum em indivíduos com doenças reumatológicas. Além disso, na AR, a função das células T está alterada, o que pode resultar em inabilidade em desenvolver uma reação adequada no TT.<sup>(21)</sup> O mecanismo exato para essa alteração não está completamente elucidado, mas se sabe que, na AR, há uma diminuição na quantidade e na função das células T regulatórias (CD4+ e CD25+), e o número de células T CD4+ determina a magnitude da resposta ao TT.<sup>(22,23)</sup>

De fato, taxas mais baixas de positividade para o TT têm sido descritas em pacientes com AR.<sup>(21,24-28)</sup> Em um estudo de caso-controle,<sup>(27)</sup> realizado na Turquia, a frequência de positividade do TT em pacientes com AR (29,8%) foi menor do que em pacientes com espondilite anquilosante (EA) (65,9%). Já em outro estudo,<sup>(28)</sup> ocorrido no Brasil, a prevalência de TT positivo foi maior no grupo controle (33,3%) em relação aos pacientes com AR (14,6%) ( $p = 0,034$ ).

Além dessas, outra desvantagem do TT é a possibilidade do efeito booster. Indivíduos infectados pelo Mtb podem ter a capacidade de reação ao TT reduzida com o tempo em razão da perda de resposta dos linfócitos T de memória, o que poderia causar um resultado falso-negativo em um primeiro TT. O efeito booster ocorre quando o segundo TT, realizado de uma a três semanas após o primeiro, tem resultado  $\geq 10$  mm, com aumento de pelo menos 6 mm em relação ao TT prévio. Assim, sempre que o TT for repetido no



**Figura 1.** Efeitos do anti-TNF na formação do granuloma.



**Figura 2.** QuantiFERON-TB Gold in tube (QFT).

período de três semanas, os resultados devem ser interpretados com cautela para não confundir o efeito booster com viragem tuberculínica e ter uma falsa indicação de ILTB. De qualquer forma, a indicação de pesquisa de efeito booster (repetir TT em até três semanas) é atualmente restrita a profissionais da saúde que foram negativos no primeiro TT, para posterior acompanhamento anual de conversão tuberculínica.<sup>(8)</sup>

Apesar das suas limitações, como baixa sensibilidade em imunossuprimidos, reações cruzadas com a vacinação BCG e infecções por micobactérias não tuberculosas, o TT ainda é o teste mais amplamente disponível para a prática clínica.<sup>(8)</sup>

### Testes IGRA

Os testes IGRA detectam a produção do interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) oriundo dos linfócitos T do sangue periférico ativados por antígenos específicos. Atualmente, há dois kits comerciais disponíveis: o QuantiFERON-TB Gold in tube (QFT), com base no método ELISA e já validado para uso no Brasil, e o T-SPOT.TB, fundamentado em método imunoenzimático simplificado (ELISPOT). O teste QFT utiliza os antígenos da região RD1 do Mtb, o ESAT-6, o CFP-10 e o TB7.7, para medir as respostas de IFN- $\gamma$  dos pacientes (Figura 2) e é considerado positivo se o valor do IFN- $\gamma$  (quantificado em UI/mL) estiver acima do limite superior do teste. Já o teste T-SPOT.TB estima o número de células produtoras de IFN- $\gamma$  e é considerado positivo se o número de células for maior que o controle negativo.

Eles têm uma excelente especificidade (90-100%) por não serem afetados pela vacinação BCG e, assim como o TT, um bom nível de concordância, embora possam ocorrer resultados discordantes em até 15% dos pacientes, dependendo da população estudada (portadores de HIV, cirróticos, indivíduos com doenças autoimunes, transplantados e vacinados por BCG).<sup>(29-31)</sup> Resultados falso-positivos e falso-negativos podem ocorrer nos testes IGRA por causa da contaminação mitogênica das células isoladas.<sup>(32)</sup> Entretanto, uma metanálise de 2016,<sup>(33)</sup> que incluiu 11 estudos, demonstrou que, em pacientes com vacinação BCG prévia ou em uso de corticosteroides, os testes IGRA

seriam a melhor escolha para identificar pacientes com ILTB, pois apresentam menos resultados falso-positivos e falso-negativos em comparação com o TT.

A realização do exame em apenas uma única visita do paciente e a rapidez nos resultados são outras vantagens dos testes IGRA. Contudo, o custo elevado,<sup>(8)</sup> a necessidade de pessoal e de equipamento especializado e a possibilidade de conversão e de reversão em testes seriados são suas desvantagens. A significância clínica das conversões e das reversões nos testes IGRA permanece incerta, mas se sabe que elas podem ser causadas pelo uso de corticosteroides e iTNF, devendo ser considerada essa possibilidade sempre que o teste for repetido.

O Quadro 1 mostra a comparação entre o TT e os testes IGRA.

### PREVALÊNCIA DE ILTB NAS DOENÇAS REUMATOLÓGICAS

A prevalência de ILTB em pacientes com doenças reumatológicas foi avaliada em alguns estudos,<sup>(1,36-40)</sup> geralmente por meio do TT, com resultados variáveis que podem ser explicados por diferenças na seleção de pacientes (quais doenças reumatológicas foram incluídas) ou no uso de medicações concomitantes, especialmente corticosteroides.

Em estudo realizado em Fortaleza<sup>(37)</sup> com 157 pacientes candidatos ao uso de infliximabe, a prevalência geral de ILTB foi de 13%, dos quais 4% na AR, 26% na EA e 23% na artrite psoriática (AP). Foi questionado o valor limitado do TT nessa população, porém não foi descrito o uso de corticosteroides, o que pode ter interferido nos resultados do TT. Outra pesquisa, feita em Recife, avaliou 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%), o que é passível de explicação, ao menos parcialmente, por resultados falso-negativos do TT, que podem ocorrer com doses > 15 mg de prednisona.<sup>(8)</sup>

Outros dois estudos,<sup>(1,38)</sup> também conduzidos no Brasil, mostraram prevalências maiores. Um deles, realizado

**Quadro 1.** Comparação entre o TT e os testes IGRA.

TT	IGRA
Falso-positivos pela BCG e pelas micobactérias não tuberculosas.	Resultados não afetados pela vacinação BCG e pelas micobactérias não tuberculosas.
Falso-negativos em imunossuprimidos.	Dados limitados em imunossuprimidos (embora pareça sofrer menos influência da imunossupressão que o TT) e em pacientes recentemente expostos ao <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidade de 77% e especificidade de 97% (não vacinados com BCG).</li> <li>• Especificidade baixa e heterogênea - 35% a 78,6% (vacinados com BCG).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidade de 78% e especificidade de 99% (não vacinados com BCG).*</li> <li>• Especificidade de 98% (vacinados com BCG).*</li> </ul>
Possibilidade de variabilidade entre observadores.	Sem possibilidade de variabilidade entre observadores.
Necessidade de duas visitas (para leitura do teste).	Apenas uma visita para coleta de sangue.
Resultados mais demorados.	Resultados mais rápidos.
Necessidade de treinamento para leitura do resultado do teste.	Necessidade de pessoal qualificado e equipamento especializado.
Baixo custo.	Alto custo.

TT: teste tuberculínico; IGRA: interferon-gamma release assay; BCG: bacilo de Calmette-Guérin.<sup>(8,34,35)</sup> \*Resultados referentes ao Quantiferon.

em São Paulo,<sup>(38)</sup> avaliou 202 pacientes com AR, dos quais 32,7% tiveram diagnóstico de ILTB. Além disso, mais de 80% dos pacientes selecionados faziam uso de prednisona, mas com uma dose baixa ( $9,9 \pm 5,3$  mg/dia). Outro estudo, ocorrido em Porto Alegre,<sup>(41)</sup> incluiu 176 pacientes com doenças reumatológicas (dos quais 89 AR, 49 EA e 31 AP) e demonstrou uma prevalência de ILTB de 29,5%, apesar do uso de prednisona por 46,6% dos pacientes, com uma dose média de  $12,2 \pm 8,4$  mg/dia. Prevalência semelhante foi encontrada no Peru (29,4%), com todos os pacientes recebendo prednisona em doses de  $\leq 7,5$  mg/dia.<sup>(36)</sup> Já na Índia, região com elevada prevalência de TB, Agarwal e cols.<sup>(39)</sup> evidenciaram, em sua pesquisa, uma prevalência de ILTB de 20,4%, que não foi afetada pelo uso de metotrexato, mas que foi menor em pacientes com uso recente de corticosteroides (3%) em comparação com pacientes que não os usaram nos últimos três meses ( $p = 0,0002$ ).

### RECOMENDAÇÕES DE RASTREAMENTO DE ILTB EM PACIENTES COM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS

A OMS recomenda que todos os pacientes que irão iniciar tratamento com os iTNF sejam sistematicamente testados e, se indicado, tratados para ILTB. Para o diagnóstico de ILTB, podem ser usados tanto o TT quanto os testes IGRA. Naqueles pacientes sem sinais e sintomas de TB, em atividade e positivo para TT ou IGRA, deve ser solicitada uma radiografia de tórax para descartar TB ativa. Se a radiografia for negativa, o tratamento para ILTB está indicado.<sup>(7)</sup>

Já o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomenda que seja dada alta prioridade para o tratamento da ILTB em indivíduos em uso de medicamentos iTNF (ou que irão usá-los) e que tenham um teste IGRA positivo ou um TT  $\geq 5$  mm. Para o diagnóstico de ILTB, é aconselhável a realização dos testes IGRA no caso de pessoas vacinadas com a BCG, bem como a solicitação de radiografia de tórax sempre

que um teste IGRA ou o TT for positivo. Indivíduos com lesões fibróticas ou nodulares consistentes com TB antiga são candidatos com alta prioridade ao tratamento de ILTB, após a exclusão de TB em atividade. Ademais, baciloscopia de escarro está indicada em pacientes com IGRA ou TT positivo e radiografia anormal ou que apresentem sintomas respiratórios (mesmo com radiografia normal).<sup>(41)</sup>

A recomendação do Ministério da Saúde (MS) do Brasil é de que todas as pessoas que irão iniciar o uso de medicamentos iTNF sejam investigadas quanto à ILTB. Caso um dos testes IGRA seja positivo ou haja o TT  $\geq 5$  mm, indica-se o tratamento de ILTB, desde que excluída TB em atividade.<sup>(8)</sup>

Por fim, o *American College of Rheumatology* (ACR) recomenda que seja feito rastreamento para identificar ILTB em todos os pacientes considerados para tratamento com agentes biológicos, independentemente da presença de fatores de risco para ILTB. Tanto o TT quanto os testes IGRA podem ser usados, entretanto aconselha-se optar pelo último nos casos de pacientes vacinados com BCG. Caso seja positivo o TT ou um dos testes IGRA, deve-se realizar radiografia de tórax dos pacientes. Se a radiografia for sugestiva de TB ativa, faz-se baciloscopia de escarro para descartar TB. Uma vez que os pacientes com AR podem ter resultados falso-negativos do TT ou dos testes IGRA devido à imunossupressão, testes negativos não devem ser interpretados como exclusão da possibilidade de ILTB. Dessa forma, em pacientes com AR, fatores de risco para ILTB e rastreamento inicial negativo, é recomendada a repetição do TT ou do IGRA entre uma e três semanas após o teste inicial. O rastreamento anual é recomendado em pacientes que moram ou trabalham em locais onde existe a probabilidade de exposição à TB, enquanto durar o tratamento com agentes biológicos.<sup>(42,43)</sup> Já foi demonstrado que aproximadamente 1/3 dos pacientes com rastreamento basal negativo desenvolve conversão em pelo menos um teste de rastreamento durante o tratamento com iTNF.<sup>(44)</sup>

Os pacientes que testaram positivo no TT ou em um dos IGRA podem permanecer positivos mesmo após tratamento adequado da ILTB ou TB. Nesses casos, eles necessitam de monitorização periódica de sinais e sintomas de recorrência de TB, uma vez que a repetição dos testes não é útil no diagnóstico. Nas recomendações da ACR atualizadas em 2015, a única modificação é de que pacientes recebendo tofacitinibe devem seguir as mesmas orientações que pacientes em uso de biológicos.<sup>(42,43)</sup>

## TRATAMENTO DA ILTB

O ACR recomenda que o tratamento com biológicos seja iniciado ou recommçado após um mês de tratamento da ILTB ou, no caso de TB ativa, após o término do tratamento da TB. Já naqueles pacientes em uso de biológicos, sugere-se a suspensão destes.<sup>(42,43)</sup>

Os esquemas de tratamento recomendados para ILTB em pacientes com doenças reumatológicas seguem as mesmas normas que para a população geral, sempre considerando a presença de outras comorbidades que possam influenciar a decisão terapêutica, além de monitoramento mensal.<sup>(7,8)</sup>

A monoterapia com isoniazida (INH) permanece sendo o tratamento mais utilizado globalmente. Ela já foi avaliada em mais de 20 ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, mostrando uma redução média dos casos de TB de 60%, chegando até 90% de eficácia se a adesão ao tratamento for boa. Diversas durações de tratamento já foram estudadas, mas as mais comumente recomendadas são de seis e nove meses.<sup>(45,46)</sup> Já o tempo de proteção varia conforme a duração de seguimento dos estudos, sendo de cinco anos na maioria dos estudos com isoniazida, embora o efeito protetor seja maior no primeiro ano após o tratamento.<sup>(45)</sup>

Outra forma de tratamento é a rifampicina (RMP) em monoterapia, com uso por quatro meses. Ela foi avaliada em vários pequenos ensaios clínicos não randomizados, demonstrando eficácia igual ou superior a seis meses de INH.<sup>(45,46)</sup> Um ensaio clínico randomizado<sup>(47)</sup> em pacientes chineses com silicose mostrou que a RMP em monoterapia, utilizada por três meses, foi mais efetiva que o placebo, a INH por seis meses e a combinação de INH com RMP por três meses. Recentemente, em outro ensaio clínico aberto, randomizado e multicêntrico, a RMP por quatro meses não foi inferior à INH por nove meses<sup>(48)</sup> e ainda demonstrou taxas maiores de conclusão de tratamento. A RMP em monoterapia também é considerada uma alternativa para locais com alta prevalência de monorresistência à INH, para casos de intolerância à INH e para aqueles pacientes improváveis de completar seis meses de INH.<sup>(45,46)</sup>

A combinação de RMP com INH por três/quatro meses é também uma possibilidade para tratamento da ILTB. Uma metanálise de 2005,<sup>(49)</sup> incluindo estudos em Hong Kong, na Espanha e em Uganda, evidenciou que o esquema RMP mais INH por três meses tinha eficácia igual e perfil de efeitos adversos semelhante a esquemas de INH com duração de 6 a 12 meses.

Entretanto, foi demonstrado que a incidência de hepatite com esse esquema só é menor do que os esquemas com INH utilizados por 12 meses; quando comparada com INH por seis a nove meses, a incidência de hepatite é significativamente maior.<sup>(50)</sup>

O esquema rifapentina (RPT) mais INH, utilizado com uma dose semanal durante três meses, no total de 12 doses, e recomendado, desde 2011, pelo CDC, já foi avaliado em pelo menos três ensaios clínicos randomizados<sup>(51-53)</sup> e em uma metanálise,<sup>(54)</sup> mostrando ser tão efetivo quanto a INH em monoterapia, com taxas superiores de conclusão de tratamento e menos hepatotoxicidade. Entretanto, pesquisas recentes<sup>(55,56)</sup> com adultos de 50 a 70 anos, os quais foram randomizados para receber um de dois regimes curtos contendo rifapentina (três meses de RPT mais INH ou dois meses de RPT 600 mg duas vezes por semana, mais INH 600 mg), tiveram que ser interrompidas prematuramente devido à alta taxa de eventos adversos. Embora os estudos tenham limitações metodológicas, esses achados levantam preocupações quanto ao uso de RPT mais INH em adultos mais velhos e demandam uma avaliação mais cuidadosa. O CDC ainda sugere diversos esquemas: INH por seis ou nove meses, RIF por quatro meses e RPT mais INH por três meses.<sup>(41)</sup>

A OMS recomenda como primeira escolha de tratamento a INH por seis meses. Para locais com alta incidência de TB, ela sugere o esquema RPT mais INH por três meses e, para locais com baixa incidência de TB, INH por nove meses, RPT mais INH por três meses, RIF mais INH por três/quatro meses e RIF por três/quatro meses.<sup>(7)</sup>

Já a recomendação do MS do Brasil para tratamento da ILTB é a INH, na dose de 5 a 10 mg/kg/dia de peso até a dose máxima de 300 mg/dia em adultos, com duração de seis a nove meses; entretanto, considera-se que o mais importante é o número de doses, e não somente o tempo de tratamento. Também é indicada a utilização de 270 doses, tomadas de 9 a 12 meses, e de 180 doses, tomadas entre seis e nove meses, mas somente considerada em casos individuais após avaliação da adesão. Porém, há evidências de que o uso de 270 doses protege mais do que o de 180 doses.

O MS ainda sugere a RMP por quatro meses como opção para indivíduos com mais de 50 anos de idade, hepatopatas, com contatos de monorresistentes à INH e intolerância à INH, na dosagem de 10 mg/kg/dia de peso até a dose máxima de 600 mg/dia em adultos. Nesse caso, a utilização deve ser de, no mínimo, 120 doses, tomadas por quatro meses, podendo-se prolongar até seis meses.<sup>(8)</sup> Também se considera que o mais importante é o número de doses, e não somente o tempo de tratamento.

O Quadro 2 resume os principais esquemas de tratamento.

## CONCLUSÕES

Em 5-10% dos indivíduos com prejuízo da resposta imune ao Mtb, a ILTB pode progredir para TB

**Quadro 2.** Esquemas de tratamento da ILTB.

Esquema	Dose	Duração	Observações
Isoniazida	5 a 10 mg/kg/dia de peso até a dose máxima de 300 mg/dia em adultos. Recomenda-se a utilização de 270 doses.	6 a 9 meses	Primeira escolha de tratamento, conforme a OMS e o MS do Brasil.
Rifampicina	10 mg/kg/dia de peso até a dose máxima de 600 mg por dia em adultos. Recomenda-se a utilização de, no mínimo, 120 doses.	4 meses	Opção para indivíduos com mais de 50 anos de idade, hepatopatas, com contatos de monorresistentes à INH e intolerância à INH.
Isoniazida mais rifapentina	Uma dose semanal: Isoniazida: 15 mg/kg de peso (máximo 900 mg). Rifapentina: 900 mg (> 50 kg).	3 meses (total de 12 doses)	Não disponível no Brasil.
Isoniazida mais rifampicina	Isoniazida: 5 mg/kg/dia de peso (máximo de 300 mg/dia). Rifampicina: 10 mg/kg/dia de peso (máximo de 600 mg).	3-4 meses	Incidência de hepatite maior que isoniazida por 6-9 meses.

ativa. Por essa razão, o rastreamento para ILTB é fortemente recomendado em pacientes com doenças reumatológicas, especialmente antes de iniciar tratamento com iTNF. O rastreamento envolve sempre a exclusão de TB ativa, e a recomendação do teste de escolha (TT ou IGRA) pode variar de acordo com a vacinação BCG e os custos e a disponibilidade dos testes. A primeira escolha de tratamento continua sendo a INH, por seis a nove meses, com a RMP por quatro meses como opção de tratamento. Indivíduos que vivem em locais com alta incidência de TB devem

ser testados anualmente para ILTB, enquanto durar o tratamento com iTNF.

Apesar dos avanços diagnósticos e de tratamento nessa área, ainda permanecem algumas lacunas no conhecimento da ILTB em pacientes com doenças reumatológicas. Há a necessidade de um teste diagnóstico com melhor desempenho e de esquemas de tratamento mais curtos e com menos efeitos adversos. Além disso, é importante avaliar o risco de resistência com o tratamento da ILTB, especialmente nos casos com baixa adesão. Por fim, faltam estudos que analisem a melhor estratégia de seguimento desses pacientes.

## REFERÊNCIAS

- Garziera G, Morsch ALB, Otesbelgue F, Staub FL, Palominos PE, Brenol CV, et al. Latent tuberculosis infection and tuberculosis in patients with rheumatic diseases treated with anti-tumor necrosis factor agents. *Clin Rheumatol.* 2017;36(8):1891-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-017-3714-6>. PMID:28589321.
- Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2009;33(5):956-73. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00120908>. PMID:19407047.
- WHO: World Health Organization. Global tuberculosis report 2018 [Internet]. Switzerland: WHO; 2018 [cited 2019 Jan 20]. Available from: [www.who.int](http://www.who.int)
- Ishiguro T, Takayanagi N, Kagiyama N, Yanagisawa T, Sugita Y. Characteristics of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective single-center study. *Intern Med.* 2014;53(12):1291-8. <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.53.1936>. PMID:24930647.
- Baronnet L, Barneche T, Kahn V, Lacoïn C, Richez CST, Schaeverbeke T. Incidence of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. A systematic literature review. *Joint Bone Spine.* 2011;78(3):279-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.12.004>. PMID:21273108.
- Alawneh KM, Ayesh MH, Khassawneh BY, Saadeh SS, Smadi M, Bashairah K. Anti-TNF therapy in Jordan: a focus on severe infections and tuberculosis. *Biologics.* 2014;8:193-8. <http://dx.doi.org/10.2147/BTT.S59574>. PMID:24790412.
- WHO: World Health Organization. Latent tuberculosis infection – Updated and consolidated guidelines for programmatic management. Switzerland: WHO; 2018.
- Brasil. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2018 [cited 2019 Jan 20]. Available from: [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)
- Arkema EV, Jonsson J, Baecklund E, Bruchfeld J, Feltelius N, Askling J et al. Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments? *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1212-7. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204960>. PMID:24608401.
- Askling J, Ford CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Cöster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum.* 2005;52(7):1986-92. <http://dx.doi.org/10.1002/art.21137>. PMID:15986370.
- Carmona L, Hernández-García C, Vadillo C, Pato E, Balsa A, González-Alvaro I et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30(7):1436-9. PMID:12858438.
- Scivo R, Armignacco O. Tuberculosis risk and anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis: a critical appraisal of national registry data. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(7):716-24. <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.12375>. PMID:24725559.
- Seong S-S, Choi C-B, Woo J-H, Bae KW, Jung C-L, Uhm W-S, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol.* 2007;34(4):706-11. PMID:17309133.
- Yonekura CL, Oliveira RDR, Tilton 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 Therapeutic Outcomes in Rheumatic Diseases. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57(Suppl 2):477-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2017.05.003>. PMID:28739353.
- Mohan VP, Scanga CA, Yu K, Scott HM, Tanaka KE, Tsang E, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun.* 2001;69(3):1847-55. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.69.3.1847-1855.2001>. PMID:11179363.
- Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2010;36(5):1185-206. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00028510>. PMID:20530046.
- Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Tuberculosis risk in patients treated with non-anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) targeted biologics and recently licensed TNF- $\alpha$  inhibitors: data from clinical trials and national registries. *J Rheumatol Suppl.* 2014;91(0):56-64. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.140103>. PMID:24789001.
- Conde MB, de Melo FAF, Marques AMC, Cardoso NC, Pinheiro VGF, Dalcin PTR, et al. III Brazilian thoracic association guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol.* 2009;35(10):1018-48. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009001000011>. PMID:19918635.

19. Chan PC, Chang LY, Wu YC, Lu CY, Kuo HS, Lee CY, et al. Age-specific cut-offs for the tuberculin skin test to detect latent tuberculosis in BCG-vaccinated children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(12):1401-6. PMID:19017449.
20. Araujo Z, Waard JH, de Larrea CF, Borges R, Convit J. The effect of Bacille Calmette-Guérin vaccine on tuberculin reactivity in indigenous children from communities with high prevalence of tuberculosis. *Vaccine.* 2008;26(44):5575-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.08.006>. PMID:18723065.
21. Panayi GS, Corrigan VM, Pitzalis C. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: the role of T cells and other beasts. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27(2):317-34. [http://dx.doi.org/10.1016/S0889-857X\(05\)70204-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0889-857X(05)70204-0). PMID:11396095.
22. Martins MVBS, Lima MCBS, Duppre NC, Matos HJ, Spencer JS, Brennan PJ, et al. The level of PPD-specific IFN- $\gamma$ -producing CD4+ T cells in the blood predicts the in vivo response to PPD. *Tuberculosis (Edinb).* 2007;87(3):202-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tube.2006.07.006>. PMID:17049309.
23. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, Moore S, Warnes G, Isenberg DA, et al. Compromised Function of Regulatory T Cells in Rheumatoid Arthritis and Reversal by Anti-TNF $\alpha$  Therapy. *J Exp Med.* 2004;200(3):277-85. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20040165>. PMID:15280421.
24. Kim J-H, Cho S-K, Han M, Choi C-B, Kim T-H, Jun J-B, et al. Factors influencing discrepancies between the QuantiFERON-TB gold in tube test and the tuberculin skin test in Korean patients with rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;42(4):424-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.07.001>. PMID:22858451.
25. Bartalesi F, Goletti D, Spinicci M, Cavallo A, Attala L, Mencarini J, et al. Serial QuantiFERON TB-Gold in-tube testing during LTBI therapy in candidates for TNFi treatment. *J Infect.* 2013;66(4):346-56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2012.10.017>. PMID:23103667.
26. Emery P, Panayi G, Symmons D, Brown G. Mechanisms of depressed delayed-type hypersensitivity in rheumatoid arthritis: the role of protein energy malnutrition. *Ann Rheum Dis.* 1984;43(3):430-4. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.43.3.430>.
27. Köker IH, Pamuk ON, Karlıkaya C, Tuncbilek N, Cakir N. A low prevalence of purified protein derivative test positivity in Turkish patients with rheumatoid arthritis. Association with clinical features and HRCT findings. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(11):54-9. PMID:17417991.
28. Marques CDL, Duarte ÁLB, Lorena VMB, Souza JR, Souza W, Gomes YM, et al. Resposta atenuada ao PPD no diagnóstico de infecção tuberculosa latente em pacientes com artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 2009;49(2):121-25. <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042009000200004>.
29. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy. *Chest.* 2007;131(6):1898-906. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-2471>. PMID:17565023.
30. Teutschbein J, Schumann G, Möllmann U, Grabley S, Cole ST, Munder T. A protein linkage map of the ESAT-6 secretion system 1 (ESX-1) of *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiol Res.* 2009;164(3):253-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micres.2006.11.016>. PMID:17433643.
31. Hoffmann M, Tsinalis D, Vernazza P, Fierz W, Binet I. Assessment of an Interferon- $\gamma$  release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in haemodialysis patients. *Swiss Med Wkly.* 2010;140(19-20):286-92. PMID:20131112.
32. Pai M, Denkiner CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):3-20. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00034-13>. PMID:24396134.
33. Ruan Q, Zhang S, Ai J, Shao L, Zhang W. Screening of latent tuberculosis infection by interferon- $\gamma$  release assays in rheumatic patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2016;35(2):417-25. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-014-2817-6>. PMID:25376466.
34. Handa R, Upadhyaya S, Kapoor S, Jois R, Pandey BD, Bhatnagar AK, et al. Tuberculosis and biologics in rheumatology: A special situation. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(10):1313-25. <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13129>. PMID:28730751.
35. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-Cell – based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection. *Ann Intern Med.* 2008;149(3):177-112. PMID:18593687.
36. León DP, Acevedo-Vásquez E, Sánchez-Torres A, Cucho M, Alfaro J, Perich R, et al. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(9):1360-1. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.029041>. PMID:16100342.
37. Callado MRM, Lima JRC, Nobre CA, Vieira WP. Baixa prevalência de PPD reativo prévia ao uso de infliximabe: estudo comparativo em população amostral do Hospital Geral de Fortaleza. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51(1):46-52. <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042011000100004>. PMID:21412605.
38. Bonfiglioli KR, Ribeiro ACM, Moraes JCB, Saad CGS, Souza FHC, Calich AL, et al. LTBI screening in rheumatoid arthritis patients prior to anti-TNF treatment in an endemic area. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(8):905-11. PMID:25199003.
39. Agarwal S, Das SK, Agarwal GG, Srivastava R. Steroids decrease prevalence of positive tuberculin skin test in rheumatoid arthritis: Implications on anti-TNF therapies. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2014;2014:430134. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/430134>. PMID:24707285.
40. Saldenber-Kermanac'h N, Semerano L, Naccache JM, Brauner M, Falgarone G, Dumont-Fischer D, et al. Screening for latent tuberculosis in anti-TNF- $\alpha$  candidate patients in a high tuberculosis incidence setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(10):1307-14. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.12.0111>. PMID:22863801.
41. CDC: Centers for Disease Control and Prevention. LTBI: a guide for primary health care providers – Diagnosis of latent TB infection [Internet]. Atlanta: CDC; 2019 [cited 2019 Jan 20]. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/publications/tbi/diagnosis.htm#specialConsiderationstb>
42. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American college of rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64(5):625-9. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21641>. PMID:22473917.
43. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2016;68(1):1-25. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22783>. PMID:26545825.
44. Hatzara C, Hadziyanni E, Kandili A, Koutsianas C, Makris A, Georgiopoulos G, et al. Frequent conversion of tuberculosis screening tests during anti-tumour necrosis factor therapy in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(10):1848-53. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205376>. PMID:24854354.
45. Haley CA. Treatment of latent tuberculosis infection. *Microbiol Spectr.* 2017;5(2):TNMI7-0039-2016. <http://dx.doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0039-2016>. PMID:28409555.
46. Tang P, Johnston J. Treatment of latent tuberculosis infection. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2017;9(4):371-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s40506-017-0135-7>. PMID:29238270.
47. Hong Kong Chest Service, Tuberculosis Research Centre, MMRC: Madras/British Medical Research Council. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(1):36-41. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcm/145.1.36>. PMID:1731596.
48. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med.* 2018;379(5):440-53. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1714283>. PMID:30067931.
49. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2005;40(5):670-6. <http://dx.doi.org/10.1086/427802>. PMID:15714411.
50. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. *Chest.* 1991;99(2):465-71. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.99.2.465>. PMID:1824929.
51. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med.* 2011;365(11):21-20. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1005136>. PMID:21732833.
52. Schechter M, Zajdenverg R, Falco G, Barnes GL, Faulhaber JC, Coberly JS, et al. Weekly rifampine isoniazid or daily rifampin pyrazinamide for latent tuberculosis in household contacts. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(8):922-6. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200512-1953OC>. PMID:16474028.
53. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifampine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2155-66. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1104875>. PMID:22150035.
54. Njie GJ, Morris SB, Woodruff RY, Moro RN, Vernon AA, Borisov AS. Isoniazid-rifampine for latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2018;55(2):244-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2018.04.030>. PMID:29910114.
55. Gao L, Zhang H, Xin H, Liu J, Pan S, Li X, et al. Short-course regimens of rifampine plus isoniazid to treat latent tuberculosis infection in older Chinese patients: a randomised controlled study. *Eur Respir J.* 2018;52(6):1801470. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01470-2018>. PMID:30361241.
56. Menzies D, Trajman A. New short regimens for latent tuberculosis treatment: safety first! *Eur Respir J.* 2018;52(6):1802180. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02180-2018>. PMID:30573695.