



Prevalência de infecção latente por tuberculose em pacientes com doença pulmonar intersticial com necessidade de imunossupressão

Vitor Loureiro Dias¹ , Karin Mueller Storrer¹

1. Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR), Brasil.

Recebido: 17 setembro, 2021.
Aceito: 22 janeiro, 2022.

Trabalho realizado no Complexo Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná, Curitiba (PR), Brasil.

RESUMO

Objetivo: Caracterizar a prevalência de Infecção Latente por Tuberculose (ILTb) em pacientes com Doenças Pulmonares Intersticiais (DPIs) que necessitam de imunossupressão. Apenas 5 a 10% dos indivíduos infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis* desenvolvem tuberculose, sendo que certos grupos de pacientes apresentam maior risco de doença, tais como os imunocomprometidos. Pacientes com DPIs são frequentemente tratados com imunossupressores, portanto, podem apresentar maior risco de desenvolver a doença. **Métodos:** Estudo prospectivo conduzido no Centro de Referência para DPI da Universidade Federal do Paraná (UFPR), entre Janeiro de 2019 e Dezembro de 2020. O rastreamento de ILTB foi realizado por meio da Prova Tuberculínica (PT). **Resultados:** A amostra foi composta por 88 pacientes, dos quais 64,8% eram mulheres, com, em média, 61,4 anos de idade. Os diagnósticos mais frequentes foram DPI associada a doença reumática autoimune (DRAI) (38,6%) e pneumonite de hipersensibilidade (35,2%). Prednisona foi o imunossupressor mais comumente utilizado à época da PT, em combinação com micofenolato (19,3%) ou isoladamente (17,1%). A maioria dos participantes tinha doença pulmonar fibrótica, caracterizada por infiltrado reticular em tomografia computadorizada de tórax (79,5%), bem como comprometimento funcional moderado a grave (Capacidade Vital Forçada (CVF) média de 69,2%). Observou-se uma prevalência de ILTB de 9,1% (Intervalo de Confiança (IC) 95%, 2,1%-15,1%), com mediana da PT de 13. **Conclusão:** Não é comum que pacientes com DPI tratados com imunossupressores sejam avaliados quanto à presença de ILTB, apesar de estarem sob um maior risco de progressão para doença ativa. Este estudo sugeriu a necessidade de uma abordagem mais cuidadosa em relação a esses pacientes.

Descritores: Infecção latente por tuberculose; Doenças pulmonares intersticiais; Imunossupressão; Prova tuberculínica.

INTRODUÇÃO

A tuberculose, uma doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), é um grande problema de saúde pública e uma das principais causas de morte globalmente. Em 2019, foram registrados cerca de 10 milhões de casos de tuberculose e quase 1,5 milhões de mortes relacionadas à doença em todo o mundo.⁽¹⁾ A Organização Mundial da Saúde (OMS) elenca o Brasil como um dos países prioritários em relação à tuberculose devido ao alto número de casos, bem como sua alta taxa de coinfeção pelo *Human Immunodeficiency Virus* (HIV).⁽²⁾ Em 2019, aproximadamente 74.000 casos de tuberculose foram registrados⁽³⁾ e cerca de 4.500 mortes estiveram associadas à doença ao redor do país,⁽⁴⁾ com 2.209 casos⁽³⁾ e 157 mortes⁽⁴⁾ no estado do Paraná (PR).

Estima-se que cerca de um quarto da população mundial esteja infectada pelo Mtb. Entretanto, a maior parte dos indivíduos infectados não desenvolve doença ativa, apresentando somente uma resposta imunológica

persistente a antígenos do Mtb, o que é conhecido como Infecção Latente por Tuberculose (ILTb). Apenas entre 5 e 10% dos indivíduos infectados desenvolvem a doença ao longo da vida, sendo que o risco de adoecimento é maior em certos grupos, tais como os imunocomprometidos.⁽¹⁾ O diagnóstico de ILTB fundamenta-se em uma resposta a antígenos do Mtb que é indicada pela Prova Tuberculínica ou por um Ensaio de Liberação de Interferon-Gama (em inglês *Interferon Gamma Release Assay* (IGRA)).⁽⁵⁾ O tratamento da ILTB reduz o risco de progressão para doença ativa em até 90%, sendo um dos componentes da Estratégia pelo Fim da TB (End TB Strategy) da OMS. Deve-se considerar rastrear ILTB em indivíduos com maior risco de doença, tais como pessoas que vivem com HIV⁽⁶⁾, bem como pacientes que vão iniciar o uso de inibidores de Fator de Necrose Tumoral (em inglês *Tumor Necrosis Factor* (TNF)) ou corticoide sistêmico em uma dose igual ou equivalente a 15 mg de prednisona por dia por mais de 1 mês.⁽⁵⁾ Atualmente, não há recomendações

Endereço para correspondência:

Vitor Loureiro Dias
Complexo Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná, Rua General Carneiro, 181, Curitiba (PR), Brasil.
Tel.: +55 41 99928-8831. E-mail: diasvl@yahoo.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

específicas para pacientes que estejam sob o uso de outros imunossupressores.

Doenças Pulmonares Intersticiais (DPIs) são um grupo de condições caracterizadas por inflamação e/ou fibrose do tecido pulmonar, cujo tratamento frequentemente inclui o uso de imunossupressores, tais como corticoides.⁽⁷⁾ Dessa maneira, pacientes com DPI e ILTB que estejam sendo submetidos a imunossupressão podem ter maior risco de desenvolver tuberculose ativa. Entretanto, não há estudos que tenham investigado a prevalência de ILTB ou o risco de progressão para doença ativa nessa população.

Considerando tal lacuna no conhecimento atual sobre o tema, este estudo teve como objetivo avaliar por meio da PT a prevalência de ILTB em pacientes com DPI prestes a iniciarem terapia imunossupressora ou que estivessem usando anteriormente um ou mais imunossupressores. Os participantes foram pacientes em acompanhamento no Centro de Referência para DPI da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

MÉTODOS

Este foi um estudo prospectivo conduzido no Centro de Referência para DPI da UFPR, entre Janeiro de 2019 e Dezembro de 2020, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, sob o parecer número 02458018.6.0000.0096.

Foram incluídos pacientes com 18 anos de idade ou mais, diagnosticados com DPI de acordo com diretrizes nacionais e internacionais,⁽⁸⁻¹¹⁾ que estivessem prestes a iniciar terapia imunossupressora ou que se encontrassem anteriormente em uso de um ou mais imunossupressores, e que tivessem concordado em participar do estudo.

Foram excluídos pacientes com silicose, pacientes em uso de inibidores de TNF e pessoas que vivem com HIV, as quais possuem maior prevalência de tuberculose, bem como pessoas com história prévia de tuberculose, que não devem ser submetidas à PT.

Os participantes foram avaliados quanto à presença de cicatriz de vacinação com BCG por meio de visualização direta por um dos pesquisadores. Aqueles que não haviam sido previamente testados foram submetidos à PT com o uso da técnica de Mantoux. Reações iguais ou maiores que 5 milímetros foram consideradas positivas. Participantes com PT positiva foram submetidos a avaliação clínica e radiológica para verificar a presença de tuberculose ativa, e, quando possível, a análise de escarro. Os participantes que não mostravam qualquer evidência de doença ativa foram tratados com isoniazida por seis meses. Dados demográficos, tais como sexo e idade, e dados clínicos, como tipo de DPI e comorbidades, foram coletados a partir do prontuário médico. Dados funcionais e radiológicos, por sua vez, foram coletados a partir de espirometrias e Tomografia Computadorizada (TC) realizadas em datas próximas à da realização da PT.

Os dados foram armazenados e analisados no programa SPSS Statistics v. 22.0. A análise exploratória incluiu médias, valores mínimos, valores máximos e desvio padrão para as variáveis quantitativas, bem como frequências e porcentagens para as variáveis qualitativas. A análise de associação foi realizada por meio do Teste Exato de Fisher. Valores de p abaixo de 0,05 foram considerados significativos.

RESULTADOS

De Janeiro de 2019 a Dezembro de 2020, 474 pacientes foram atendidos no Centro de Referência para DPI, dos quais 281 não preencheram os critérios de inclusão (53 tinham algum outro diagnóstico, 224 não eram elegíveis para imunossupressão e quatro não concordaram em participar), ao passo que 42 apresentaram critérios de exclusão (oito apresentavam silicose, 24 faziam ou haviam feito uso de inibidores de TNF, quatro viviam com HIV e seis tinham história de tuberculose). Dentre os 151 pacientes restantes, 63 não foram testados, ou por não terem agendado o teste ou por não terem retornado para a leitura. Portanto, 88 pacientes foram incluídos no estudo. O desenho do estudo, com a descrição dos critérios de inclusão e exclusão, é apresentado na Figura 1.

Os participantes (Tabela 1) eram predominantemente do sexo feminino (64,8%), com, em média, 61,4 anos de idade. Os diagnósticos mais frequentes foram DPI associada a doença reumática autoimune (DRAI) (38,6%) e pneumonite de hipersensibilidade (35,2%). O imunossupressor mais comum em uso à época da PT foi a prednisona, tanto em combinação com micofenolato (19,3%) quanto isoladamente (17,1%). A maioria dos participantes tinha comprometimento funcional moderado a grave (Capacidade Vital Forçada (CVF) média de 69,2%). Alguns deles não puderam ser submetidos a espirometria ($n = 6$). A maioria dos participantes tinha doença pulmonar fibrótica, caracterizada pela presença de infiltrado reticular na TC de tórax (79,5%), embora apenas alguns tivessem fibrose extensa com faveolamento (13,6%). Os achados tomográficos foram predominantemente de distribuição periférica (54,5%) e em lobos inferiores (59,1%). Uma vez que a presença de cicatriz de vacinação com BCG foi verificada por meio de visualização direta, não foi possível avaliar os participantes atendidos de forma remota ($n = 18$).

Foram detectados oito participantes com PT positiva (Tabela 2), resultando em uma prevalência de ILTB de 9,1% (95% IC, 2,1%-15,1%). Esses indivíduos eram em sua maioria homens (62,5%), mais velhos (média de 65,9 anos) e apresentavam comprometimento funcional moderado (CVF média de 53,2%), com evidência de doença pulmonar fibrótica (infiltrado reticular na TC de tórax em 87,5%). A mediana da PT foi de 13 (mínima de 7, máxima de 20).

A frequência de reações positivas foi discretamente maior entre indivíduos com história atual ou prévia de

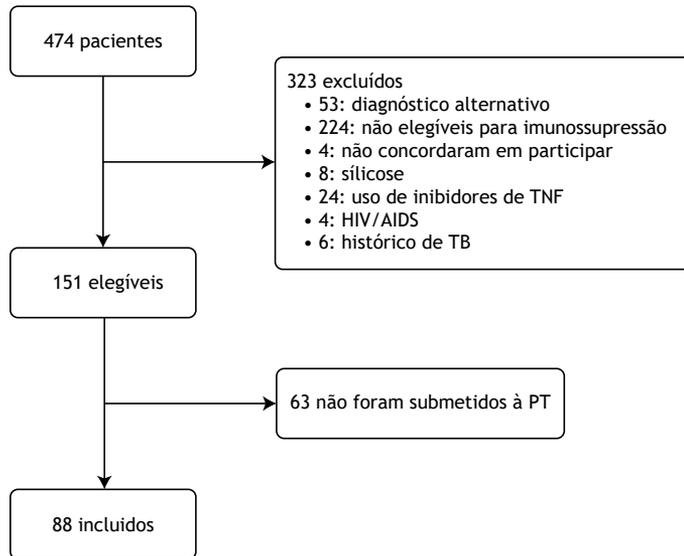


Figura 1. Pacientes incluídos e excluídos.

Tabela 1. Características da população estudada.

Características clínico-epidemiológicas [n = 88]	
Sexo feminino, n (%)	57 (64,8)
Idade em anos, média ± desvio-padrão	61,4 ± 12,5
Diabetes, n (%)	21 (23,9)
Tabagismo atual ou prévio, n (%)	45 (51,5)
Presença de cicatriz vacinal, n (%) [n = 70]	54 (77,1)
Tipo de DPI [n = 88]	
DPI-DRAI, n (%)	34 (38,6)
Pneumonite de hipersensibilidade, n (%)	31 (35,2)
PIAAI, n (%)	5 (5,7)
Sarcoidose, n (%)	4 (4,5)
Indeterminada, n (%)	11 (12,5)
Outras*, n (%)	3 (3,4)
Tipo de DRAI [n = 34]	
Artrite reumatoide, n (%)	8 (23,5)
Esclerose sistêmica, n (%)	7 (20,6)
Síndrome antissintetase, n (%)	7 (20,6)
Síndrome de Sjögren, n (%)	2 (5,9)
Dermato/polimiosite, n (%)	1 (2,9)
Outras*, n (%)	9 (26,5)
Imunossupressor(es) à época da PT [n = 88]	
Nenhum, n (%)	31 (35,2)
Prednisona e micofenolato, n (%)	17 (19,3)
Prednisona, n (%)	15 (17,1)

CVF: Capacidade Vital Forçada; DPI: Doença Pulmonar Intersticial; DRAI = Doença Reumática Autoimune; PIAAI = Pneumonia Intersticial com Achados Autoimunes; TC: (tórax) Tomografia Computadorizada. *: bronquiolite obliterante [n = 1], doença pulmonar por metais pesados [n = 1], hemangiomas capilar pulmonar [n = 1]; +: granulomatose com poliangiíte [n = 3], granulomatose eosinofílica com poliangiíte [n = 1], sobreposição de artrite reumatoide e síndrome de Sjögren [n = 1], sobreposição de artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico [n = 1], sobreposição de lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Sjögren [n = 1], sobreposição de esclerose sistêmica e síndrome de Sjögren [n = 1], artrite psoriásica [n = 1]; ++: pacientes com vasculites ou DPIs de acometimento predominante de vias aéreas, sem lesões tomográficas identificáveis; n = número de participantes.

Tabela 1. Continuação...

Azatioprina, n (%)	4 (4,5)
Prednisona e azatioprina, n (%)	4 (4,5)
Prednisona e metotrexato, n (%)	4 (4,5)
Micofenolato, n (%)	3 (3,5)
Ciclofosfamida, n (%)	2 (2,3)
Outros, n (%)	8 (9,1)
Características funcionais [n = 82]	
CVF absoluta, média ± desvio-padrão	2,09 ± 0,84
CVF relativa, média ± desvio-padrão	69,2 ± 22,8
Achados tomográficos [n = 88]	
Infiltrado reticular, n (%)	70 (79,5)
Opacidades em vidro fosco, n (%)	54 (61,4)
Faveolamento, n (%)	12 (13,6)
Distribuição das lesões à TC [n = 88]	
Periféricas, n (%)	48 (54,5)
Difusa, n (%)	21 (23,9)
Peribroncovasculares, n (%)	15 (17,0)
Não se aplica**, n (%)	4 (4,5)
Predominância à TC [n = 88]	
Lobos inferiores, n (%)	52 (59,1)
Sem predomínio, n (%)	22 (25,0)
Lobos superiores, n (%)	10 (11,4)
Não se aplica**, n (%)	4 (4,5)

CVF: Capacidade Vital Forçada; DPI: Doença Pulmonar Intersticial; DRAI = Doença Reumática Autoimune; PIAAI = Pneumonia Intersticial com Achados Autoimunes; TC: (tórax) Tomografia Computadorizada. *: bronquiolite obliterante [n = 1], doença pulmonar por metais pesados [n = 1], hemangiomatose capilar pulmonar [n = 1]; +: granulomatose com poliangiíte [n = 3], granulomatose eosinofílica com poliangiíte [n = 1], sobreposição de artrite reumatoide e síndrome de Sjögren [n = 1], sobreposição de artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico [n = 1], sobreposição de lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Sjögren [n = 1], sobreposição de esclerose sistêmica e síndrome de Sjögren [n = 1], artrite psoriásica [n = 1]; ++: pacientes com vasculites ou DPIs de acometimento predominante de vias aéreas, sem lesões tomográficas identificáveis; n = número de participantes.

Tabela 2. Participantes com prova tuberculínica reatora.

Participante	Sexo	Idade	BCG	Tipo de DPI	IS	CVF%	Fibrose	PT
A. G. K.	F	75	sim	DPI-DRAI	PDN+MMF	64,8	não	15
D. S. A. N. L.	F	59	sim	DPI-DRAI	PDN	38,8	sim	7
F. M. F.	M	73	não	Indeterminada	Nenhum	51,2	sim	14
G. A. G.	M	57	sim	Indeterminada	Nenhum	68,4	sim	15
J. A. P.	M	68	não	DPI-DRAI	PDN+MMF	48,0	sim	10
J. M. R. C.	M	62	-	DPI-DRAI	PDN+MTX	37,4	sim	20
M. F. F. L.	F	68	sim	PH	Nenhum	64,0	sim	11
W. R. S.	M	65	-	Indeterminada	Nenhum	-	sim	13

DRAI: Doença Reumática Autoimune; BCG: cicatriz de vacinação com BCG; CVF%: CVF relativa; PH: Pneumonite de Hipersensibilidade; DPI: Doença Pulmonar Intersticial; IS: imunossupressor(s), MMF: micofenolato de mofetila; MTX: metotrexato; PDN: prednisona; PT: Prova Tuberculínica; F = feminino, M = masculino.

tabagismo, porém, esse achado não foi significativo ($p = 0,059$). Não foi detectada associação significativa entre vacinação prévia com BCG e reações positivas ($p = 0,614$). Apesar de considerar-se que o uso de imunossupressores pode gerar reações falso-negativas,

não houve associação entre imunossupressão e PT negativa (Tabela 3).

Nenhum caso de tuberculose ativa foi observado dentre os participantes durante o período de estudo.

Tabela 3. Associações entre as variáveis estudadas e a PT.

	n	PT não reatora	PT reatora	p
Diabetes, n (%)	21	19 (90,5)	2 (9,5)	1,000
Tabagismo atual ou prévio, n (%)	45	38 (84,4)	7 (15,6)	0,059
Presença de cicatriz vacinal, n (%)	54	50 (92,6)	4 (7,4)	0,614
PT em vigência de imunossupressão, n (%)	57	53 (93,0)	4 (7,0)	0,445
TC com infiltrado reticular, n (%)	70	63 (90,0)	7 (10,0)	1,000
TC com opacidades em vidro fosco, n (%)	54	49 (90,7)	5 (9,3)	1,000
TC com faveolamento, n (%)	12	10 (83,3)	2 (16,7)	0,299

PT: Prova Tuberculínica; TC: (tórax) Tomografia Computadorizada; n = número de participantes, p = valor de p.

DISCUSSÃO

A prevalência de ILTB encontrada na população estudada (9,1%), embora menor que a estimada para a população mundial (cerca de 25%),⁽¹⁾ foi semelhante àquela encontrada em um estudo envolvendo pessoas que vivem com HIV, outra população de risco, no estado do Paraná (9,0%),⁽¹²⁾ o que pode refletir a prevalência regional da infecção. Dados sobre ILTB em pacientes com DPIs são escassos na literatura. Um estudo avaliou 62 pacientes com sarcoidose e encontrou IGRA positivo em 16 (25,8%) indivíduos.⁽¹³⁾ Um outro estudo avaliou 244 pacientes com pneumoconiose de mineiros de carvão, e encontrou IGRA positivo em 162 (66,4%) destes.⁽¹⁴⁾ Não há estudos sobre ILTB em pacientes com outros tipos de DPI. Não é possível afirmar se a prevalência encontrada neste estudo representa a verdadeira prevalência nessa população. Entretanto, dado que muitos desses pacientes têm maior risco de progredir para doença ativa devido à imunossupressão, o achado de uma prevalência de quase 10% nesse grupo é extremamente relevante, uma vez que identificar a infecção e oferecer tratamento preventivo pode diminuir o risco de desenvolver a doença.

Em relação aos fatores de risco para tuberculose, o tabagismo está entre os mais bem definidos,⁽¹⁵⁾ bem como a diabetes.⁽¹⁶⁾ Neste estudo, nem o tabagismo ($p = 0,059$) nem a diabetes ($p = 1,000$) se mostraram significativamente associados a uma reação positiva. Uma vez que a presença de diabetes foi identificada apenas por meio de dados do prontuário médico, diagnósticos subnotificados podem ter interferido em tal associação.

Embora a vacinação com BCG seja frequentemente associada a reações falso-positivas na PT, implicando uma baixa especificidade para indivíduos vacinados,⁽¹⁷⁾ vários autores afirmam que a vacinação durante a infância tem pouco impacto sobre a PT na idade adulta.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Entretanto, um estudo recente encontrou dados que sugerem o contrário.⁽²¹⁾ Recomenda-se que pessoas que tenham sido vacinadas tardiamente, ou seja, após os primeiros anos de vida, sejam avaliadas por meio de IGRAs.⁽²²⁾ No Brasil, a vacinação com BCG, que é disponibilizada gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), é universal e administrada nos primeiros dias de vida, tornando assim improvável uma interferência nos resultados da PT em adultos. Corroborando esses

dados, esta pesquisa não encontrou uma associação entre a presença de cicatriz de vacinação com BCG e PT positiva ($p = 0,614$).

Pacientes com DRAIs têm maior taxa de PTs falso-negativas.⁽²³⁾ Além disso, o uso crônico de prednisona, que é um dos corticoides mais amplamente prescritos para tratar essas doenças, gera impactos negativos na resposta ao PPD,^(21,24) especialmente em doses maiores que 15 mg por dia.⁽²⁵⁾ Entretanto, o efeito de outros imunossupressores na PT e nos IGRAs é pouco descrito na literatura, e não há consenso sobre o melhor método para diagnosticar ILTB em pacientes imunocomprometidos.⁽²⁶⁾ Embora os IGRAs pareçam ter maior sensibilidade e especificidade que a PT nessa população.^(23,24) Alguns autores sugerem que a PT e um IGRA devam ser realizados concomitantemente.⁽²⁶⁾ Embora a maioria (64,8%) dos participantes deste estudo tenha sido submetida à PT já em uso de um ou mais imunossupressores, a associação entre a realização do teste em vigência de imunossupressão e uma reação negativa não se mostrou estatisticamente significativa ($p = 0,445$). Sugere-se que, se possível, esses pacientes sejam avaliados antes que se inicie o tratamento.⁽²²⁾ Atualmente, a PT é o único método disponível para detectar ILTB no SUS.⁽²⁰⁾ A incorporação de IGRAs ao SUS foi recentemente aprovada, mas apenas para pessoas que vivem com HIV, crianças contatos de casos de tuberculose ativa e pacientes candidatos a transplante de células-tronco hematopoéticas.⁽²⁷⁾

Pacientes com DPIs apresentam maior risco de tuberculose,^(28,29) especialmente aqueles com silicose,⁽³⁰⁾ assim como pacientes com DRAIs,⁽³¹⁾ particularmente quando em associação com DPI.⁽³²⁾ O uso de imunossupressores tais como corticoides,⁽³³⁻³⁵⁾ azatioprina,⁽³⁶⁾ ciclofosfamida⁽³¹⁾ e inibidores de TNF⁽³⁵⁾ é também, por si só, associado a um maior risco de tuberculose. O diagnóstico de tuberculose em pacientes com DPIs é mais complexo devido às alterações parenquimatosas relacionadas à doença intersticial.⁽³⁰⁾ Os participantes deste estudo apresentavam vários desses fatores de risco, entretanto, nenhum desenvolveu tuberculose ativa durante o período do estudo.

Em um estudo com outra população de risco, transplantados renais, os participantes com PT inicial negativa foram testados uma segunda vez para avaliar reativação da resposta imunológica,⁽³⁷⁾ o que

é uma estratégia recomendada por alguns autores para pacientes imunocomprometidos.⁽²²⁾ No Brasil, isso é recomendado apenas para exame periódico de trabalhadores de saúde,⁽³⁸⁾ não tendo sido realizado neste estudo. Entretanto, em caso de contato com paciente com tuberculose ativa após a investigação inicial, o teste deve ser repetido.⁽³⁹⁾

Este foi um dos primeiros estudos a avaliar a presença de ILTB em pacientes com diferentes DPIs, que são uma população de risco pouco abordada. A escolha de investigar somente pacientes que necessitavam de imunossupressão impede a generalização dos achados para todos os pacientes com DPI, no entanto, é justificada pelo fato de esses serem os indivíduos com maior risco de desenvolver tuberculose. Uma vez que o rastreio foi realizado usando a PT, que pode ser mais afetada pela imunossupressão, é possível que a prevalência encontrada neste estudo tenha sido subestimada. Infelizmente, os IGRAs não estão disponíveis no SUS, e, embora sua inclusão esteja prevista para breve, eles não serão disponibilizados para pacientes em

uso de imunossupressores. Também é possível que tenha havido vieses de confusão relacionados a outras variáveis associadas a maior risco de tuberculose, tais como renda familiar.

A detecção precoce de ILTB é de vital importância, a fim de que se possa oferecer tratamento preventivo, como recomendado pela Estratégia pelo Fim da TB da OMS. Pacientes com DPI que são tratados com imunossupressores não são comumente avaliados quanto à presença dessa infecção, apesar de encontrarem-se sob maior risco de progressão para doença ativa. Este estudo revelou uma prevalência de ILTB de 9,1% em uma amostra desses indivíduos, sugerindo a necessidade de uma abordagem mais cuidadosa em relação a esses pacientes. São necessários mais estudos para que se estabeleça uma definição mais completa do papel do rastreio de ILTB nessa população.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Ambos os autores participaram ativamente de todas as etapas de desenvolvimento deste manuscrito.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization – WHO. Global tuberculosis report 2020. Geneva: WHO; 2020. Report No.: 9789240013131.
- Brasil. Ministério da Saúde. Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. Report No.: 978-85-334-2496-8.
- Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. Report No.: 978-85-334-2696-2.
- World Health Organization – WHO. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: WHO; 2018.
- Jee AS, Corte TJ. Current and Emerging Drug Therapies for Connective Tissue Disease-Interstitial Lung Disease (CTD-ILD). *Drugs*. 2019;79(14):1511-28. <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-019-01178-x>. PMID:31399860.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2012;38(S2):S1-133.
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-48. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>. PMID:24032382.
- Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015;46(4):976-87. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00150-2015>. PMID:26160873.
- Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasanova M, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):e36-69. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202005-2032ST>. PMID:32706311.
- Kussen GM, Dalla-Costa LM, Rossoni A, Raboni SM. Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for latent tuberculosis infection among HIV patients in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2016;20(1):69-75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2015.10.007>. PMID:26706018.
- Vyas S, Thangakunam B, Gupta R, Michael JS, Christopher DJ. Interferon gamma release assay and tuberculin skin test positivity in sarcoidosis. *Lung India*. 2015;32(1):91-2. <http://dx.doi.org/10.4103/0970-2113.148467>. PMID:25624613.
- Jin Y, Wang H, Zhang J, Ding C, Wen K, Fan J, et al. Prevalence of latent tuberculosis infection among coal workers' pneumoconiosis patients in China: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2018;18(1):473. <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-018-5373-1>. PMID:29642880.
- Alipour Fayeze E, Moosavi SAJ, Kouranifar S, Delbandi AA, Teimourian S, Khoshmirasfa M, et al. The effect of smoking on latent tuberculosis infection susceptibility in high risk individuals in Iran. *J Immunoassay Immunochem*. 2020;41(5):885-95. <http://dx.doi.org/10.1080/15321819.2020.1806075>. PMID:32799615.
- Ping PA, Zakaria R, Islam MA, Yaacob LH, Muhamad R, Wan Mohamad WMZ, et al. Prevalence and Risk Factors of Latent Tuberculosis Infection (LTBI) in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(11):305. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18010305>. PMID:33406582.
- Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Ravignone M. Latent mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2127-35. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1405427>. PMID:26017823.
- Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(11):1192-204. PMID:17131776.
- Neema S, Radhakrishnan S, Dabbas D, Vasudevan B. Latent tuberculosis in psoriasis patients planned for systemic therapy – a prospective observational study. *Indian Dermatol Online J*. 2021;12(3):429-32. http://dx.doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_698_20. PMID:34211910.
- Silva DR, Rabahi MF, Sant'Anna CC, Da Silva-Junior JLR, Capone D, Bombarda S, et al. Consenso sobre o diagnóstico da tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2021;47(2):e20210054.
- Hacioglu A, Borekci S, Melikoglu M, Ozguler Y, Esatoglu SN, Ugurlu S, et al. Screening for latent tuberculosis before starting TNF-alpha inhibitors in a population with high BCG vaccination rates. *Rheumatol Int*. In press, 2021. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-021-04926-z>. PMID:34228162.
- Hashash JG, Abou Fadel C, Hosni M, Hassoun L, Kanafani Z, Regueiro MD. Approach to latent tuberculosis infection screening before biologic therapy in IBD patients: PPD or IGRA? *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(9):1315-8. <http://dx.doi.org/10.1093/ibd/izaa139>. PMID:32483628.
- Ruan Q, Zhang S, Ai J, Shao L, Zhang W. Screening of latent tuberculosis infection by interferon- γ 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.

24. Béliard E, Semb S, Ruhwald M, Werlinrud AM, Soborg B, Jensen FK, et al. Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON gold in-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(11):2340-9. <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.21605>. PMID:21319275.
25. Schatz M, Patterson R, Kloner R, Falk J. The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin tests em a steroid-treated asthmatic population. *Ann Intern Med.* 1976;84(3):261-5. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-84-3-261>. PMID:1259260.
26. Hasan T, Au E, Chen S, Tong A, Wong G. Screening and prevention for latent tuberculosis em immunosuppressed patients at risco for tuberculosis: a systematic review of clinical practice guidelines. *BMJ Open.* 2018;8(9):e022445. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022445>. PMID: 30209157.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação. Teste de liberação interferon-gama (interferon gamma release assay - IGRa) para detecção de tuberculose latente em pacientes imunocomprometidos. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
28. Shachor Y, Schindler D, Siegal A, Lieberman D, Mikulski Y, Bruderman I. Increased incidence of pulmonary tuberculosis em chronic interstitial lung disease. *Thorax.* 1989;44(2):151-3. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.44.2.151>. PMID:2929001.
29. Wong C, Sahni S, Cheema MAI, Iftikhar A. Mycobacterium tuberculosis Infection em the setting of interstitial lung disease: coincidence or bad luck? *Cureus.* 2018;10(10):e33391. PMID:30533326.
30. Ehrlich R, Akugizibwe P, Siegfried N, Rees D. The association between silica exposure, silicosis and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2021;21(1):953. <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-021-10711-1>. PMID:34016067.
31. Vadillo Font C, Hernández-García C, Pato E, Morado IC, Salido M, Júdez E, et al. Incidence and characteristics of tuberculosis in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Rev Clin Esp.* 2003;203(4):178-82. [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2565\(03\)71232-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2565(03)71232-6). PMID:12681200.
32. Long W, Cai F, Wang X, Zheng N, Wu R. High risco of activation of latent tuberculosis infection em rheumatic disease patients. *Infect Dis (Lond).* 2020;52(2):80-6. <http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2019.1682187>. PMID:31656117.
33. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risco of tuberculosis. *Arthritis Rheum.* 2006;55(1):19-26. <http://dx.doi.org/10.1002/art.21705>. PMID:16463407.
34. Falagas ME, Voidonikola PT, Angelousi AG. Tuberculosis em patients with systemic rheumatic or pulmonary diseases treated with glucocorticosteroids and the preventive role of isoniazid: a review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30(6):477-86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.07.010>. PMID:17913470.
35. Chiu YM, Chen DY. Infection risco em patients undergoing treatment for inflammatory arthritis: non-biologics versus biologics. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(2):207-28. <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2019.1705785>. PMID:31852268.
36. Fortes FML, Sorte NB, Mariano VD, Andrade LD, Oliveira FA, Santos MCA, et al. Active tuberculosis em inflammatory bowel disease patients under treatment from an endemic area em Latin America. *World J Gastroenterol.* 2020;26(44):6993-7004. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v26.i44.6993>. PMID:33311945.
37. Maciel MMMD, Ceccato MDG, Carvalho WDS, Navarro PD, Farah KP, Miranda SS. Prevalence of latent Mycobacterium tuberculosis infection in renal transplant recipients. *J Bras Pneumol.* 2018;44(6):461-8. PMID:30726322.
38. Anton C, Machado FD, Ramirez JMA, Bernardi RM, Palominos PE, Brenol CV, et al. Latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases. *J Bras Pneumol.* 2019;45(2):e20190023. PMID:31038654.
39. Keane J, Bresnihan B. Tuberculosis reactivation during immunosuppressive therapy em rheumatic diseases: diagnostic and therapeutic strategies. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(4):443-9. <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283025ec2>. PMID:18525359.