

Baixa prevalência de PPD reativo prévia ao uso de infliximabe: estudo comparativo em população amostral do Hospital Geral de Fortaleza

Maria Roseli Monteiro Callado¹, José Rubens Costa Lima², Christiane Aguiar Nobre³, Walber Pinto Vieira⁴

RESUMO

Objetivo: Identificar infecção tuberculosa em pacientes reumatológicos em uso de infliximabe, através do PPD realizado como pré-requisito ao início da terapia. **Métodos:** Foram estudados 157 pacientes em uso de infliximabe e 734 outros pacientes sob triagem de infecção tuberculosa, procedentes de diversas clínicas. O PPD foi realizado pela técnica de Mantoux e considerado reator a partir de 5 mm. **Resultados:** No grupo infliximabe, o PPD foi reator em 13% e, entre os outros pacientes, a reatividade foi de 27% ($\chi^2 = 13$; $P = 0,0003$). Estes foram subdivididos em adultos portadores de doenças crônicas, com 22% de reatividade ao PPD e demais controles com 31% de positividade, demonstrando heterogeneidade de resposta nessa população ($\chi^2 = 7$; $P < 0,009$). No grupo infliximabe, subdividido por patologias, Artrite Reumatoide (AR), Espondilite Anquilosante (EA) e Artrite Psoriásica (AP), observaram-se reatividades dissemelhantes, sendo a reatividade na AR sempre menor (AR x EA: OR = 0,13; IC: 0,03-0,47; $\chi^2 = 12$; $P = 0,0004$) e (AR x AP: OR = 0,16; IC: 0,02-1,04; $\chi^2_{\text{corrigido de Yates}} = 3,6$; $P = 0,05$). O PPD reator em AR (4%) também foi menor quando comparado com o grupo dos usuários crônicos (22%) (OR = 0,16; IC: 0,05-0,49; $\chi^2 = 14$; $P = 0,0002$), mesmo quando reclassificados em quatro subgrupos: reumatologia (OR = 0,19; IC: 0,04-0,72), transplante renal (OR = 0,16; IC: 0,05-0,51), infectologia (OR = 0,21; IC: 0,05-0,75) e outras clínicas (OR = 0,13; IC: 0,04-0,44). **Conclusão:** A baixa prevalência do PPD reativo nessa população brasileira, principalmente em pacientes crônicos, com pior desempenho em AR, mostrou que o teste tem valor limitado para o diagnóstico de infecção tuberculosa em candidatos à terapia com infliximabe.

Palavras-chave: terapia biológica, doenças reumáticas, prevalência, teste tuberculínico.

[Rev Bras Reumatol 2011;51(1):40-52] ©Elsevier Editora Ltda.

INTRODUÇÃO

Estudos de vigilância para o uso de bloqueadores do fator de necrose tumoral (anti-TNF) após sua aprovação em ensaios clínicos demonstraram aumento na incidência de reativação de tuberculose (TB)^{1,2} sendo recomendado avaliar a presença de infecção tuberculosa latente (ITBL) antes do início da terapia com anti-TNF, através da resposta cutânea ao teste

tuberculínico com proteína purificada derivada (PPD), raio X de tórax e história de contato com TB.³ O ponto de corte habitual de 10 mm para a leitura do PPD reativo foi reduzido nesses pacientes para 5 mm, com base nas recomendações publicadas pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos Estados Unidos, nos anos 2000⁴ e 2005,⁵ com o objetivo de erradicar a tuberculose. Esse ponto de corte foi questionado pelo guia da Universidade de São Paulo (USP)

Submetido em 5/2/2010. Aprovado, após revisão, em 8/1/2011. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse. Comitê de Ética: FR – 243298. Serviço de Reumatologia do Hospital Geral de Fortaleza – HGF.

1. Doutora em Ciências USP (Reumatologia); Preceptora da Residência Médica de Reumatologia HGF

2. Médico epidemiologista; Mestre em Saúde Coletiva pela Unicamp

3. Médica Residente de Reumatologia do Hospital Geral de Fortaleza

4. Professor Colaborador da Faculdade de Medicina da UECE. Chefe do Serviço de Reumatologia do HGF

Correspondência para: Maria Roseli Monteiro Callado, Rua Ávila Goulart, 900, Papicu, Fortaleza, CE, Brasil. CEP 60155-290. E-mail: roselicallado@gmail.com.

em 2006,⁶ pois o Brasil é um dos países do mundo com TB endêmica, não tendo sido realizado qualquer levantamento epidemiológico que embase essa recomendação. Este estudo tem o objetivo de avaliar a prevalência da resposta ao PPD, em pacientes do Serviço de Reumatologia, prévia ao uso de anti-TNF, comparando o desempenho do teste com os usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) atendidos no Hospital Geral de Fortaleza (HGF), maior hospital da rede pública do estado do Ceará, com uma média mensal de 15 mil consultas ambulatoriais.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostra. Para o universo deste estudo, foram arrolados 1.031 resultados de exames de PPD de 157 pacientes reumatológicos em uso de infliximabe (Casos: Grupo A) e 874 de pacientes usuários do laboratório do HGF que estavam em processo de triagem para infecção tuberculosa (Controles: Grupos B e C), definidos na Tabela 1. O Grupo A é constituído de pacientes consecutivos em tratamento com infliximabe no período de maio/2005 a outubro/2008, portadores de artrite reumatoide (AR), espondilite anquilosante (EA) e artrite psoriásica (AP). Esses pacientes preenchem os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) para suas doenças. Todos os pacientes passaram para a medicação biológica após falha dos esquemas

terapêuticos convencionais. O teste de PPD foi realizado como pré-requisito ao início da terapia imunobiológica. Os pacientes PPD reagentes receberam profilaxia com isoniazida por seis meses, iniciada 30 dias antes do tratamento. As características dos pacientes do Grupo A encontram-se descritas na Tabela 2. Os Grupos B e C são compostos por pacientes consecutivos, homens e mulheres de todas as idades, vinculados a diversos serviços do HGF, atendidos no ambulatório do hospital e encaminhados ao laboratório com solicitação médica para realizar o teste de PPD no período de janeiro a outubro de 2009. Essa casuística de PPD foi substratificada para análise, obedecendo aos critérios de grupo ou subgrupo especificados na Tabela 1. A estratificação dos grupos visou agrupar indivíduos com imunidade celular e condições epidemiológicas equivalentes entre si.

Coleta de Dados. Foram utilizados os registros do banco de dados do laboratório de patologia clínica do HGF para todos os pacientes deste estudo, com revisão complementar dos prontuários dos pacientes reumatológicos em tratamento com infliximabe no Centro de Infusão de Imunobiológicos do HGF.

Desenho do estudo. Esta pesquisa se caracteriza como um estudo descritivo transversal retrospectivo para a avaliação da prevalência de PPD através de banco de dados.

Teste Cutâneo da Tuberculina. Duas unidades (0,1 mL) da preparação padrão de PPD RT-23 (*Statens Serum Institut* – Copenhague, Dinamarca) foram injetadas na

Tabela 1
Definição de estratos para análise

Grupo	Estrato	Definição	Solicitação PPD	
Casos	A	Casuística infliximabe	Casuística submetida ao tratamento com infliximabe.	
	A1	Artrite Reumatoide	Diagnósticos segundo critérios do ACR para doenças reumatológicas.	
	A2	Espondilite anquilosante		
	A3	Artrite psoriásica		
Controles	B	Crônicos	Controle formado por adultos com doenças crônicas.	
	B1	Reumato/2009	Subgrupo dos pacientes crônicos, pertencentes ao ambulatório de reumatologia.	Suspeita clínica
	B2	Tx renal	Subgrupo dos pacientes crônicos, pertencentes ao ambulatório de transplante renal.	Protocolo de triagem
	B3	Outras Clínicas	Subgrupo dos pacientes crônicos, pertencentes aos serviços de neurologia, endocrinologia, gastroenterologia e clínica médica registrados em ambulatórios especializados (por exemplo, esclerose múltipla, diabetes e hepatites).	Suspeita clínica
	B4	Infectologia	Subgrupo dos pacientes cronicamente infectados pertencentes ao ambulatório de HIV positivo.	Protocolo de triagem
	C	Demais controles	Clientes de todas as idades, atendidos nos ambulatórios do HGF nas diversas especialidades médicas (pediatria, clínica médica, cirurgia, ginecologia, obstetrícia etc.), não vinculados aos serviços especiais antes referidos.	Suspeita clínica

Tabela 2

Caracterização dos pacientes em uso de infliximabe

Características dos pacientes	Grupo de estudo (n = 157), n(%)
Sexo	
Masculino	58 (36,9)
Feminino	99 (63,1)
Idade (anos) *	
Masculino	41,1 ± 12,7
Feminino	49,1 ± 15,1
Doença primária	
AR	90 (57,3)
EA	54 (34,4)
AP	13 (8,3)
PPD prévio ao tratamento	
Reator	21 (13,4)
Não Reator	136 (86,6)

*: Média ± desvio-padrão; AR: Artrite Reumatoide; EA: Espondilite Anquilosante; AP: Artrite Psoriásica; PPD: teste tuberculínico com proteína purificada derivada.

região intradérmica da superfície volar do antebraço (método Mantoux). A reação foi lida em 72 horas, com o diâmetro transversal em milímetros de induração. O ponto de corte para um teste cutâneo positivo foi aceito como uma área maior ou igual a 5 mm de diâmetro.

A avaliação da qualidade do teste de PPD utilizado no HGF (dados não publicados) foi satisfatória, com aplicação, medição e interpretação dos resultados obedecendo às normas do Ministério da Saúde no Brasil, e realizado com o reagente aprovado por esse órgão, que tem aceitação internacional e referência de bom desempenho na literatura.^{7,8,9}

Análise estatística da reatividade ao PPD entre grupos. As análises estatísticas foram realizadas pelo Epi Info 6 versão 6.04d. Para os estudos de comparação, utilizou-se o teste de qui-quadrado (χ^2), com vistas ao teste de dissimilaridade entre estratos, calculando-se o *Odds ratio* (OR) com intervalos de confiança (IC) de 95%. Foi considerado o nível de significância de 5% ($P \leq 0,05$). Quando necessário, utilizaram-se o χ^2 corrigido de Yates e o teste de Fisher para a comparação de grupos com pequenos tamanhos amostrais.

RESULTADOS

Da amostra inicial deste estudo, houve perda de 140 resultados (16%) referentes aos indivíduos do grupo controle que não compareceram para a leitura do PPD, realizado após solicitação médica ambulatorial, devido à suspeita clínica de TB ou por

protocolo de triagem em ambulatório especializado de infectologia (pacientes HIV positivos) e transplante renal. Os 734 resultados remanescentes compõem os Grupos B e C (Tabela 3). O Grupo A, constituído por pacientes reumatológicos em uso de infliximabe, realizou o teste de PPD antes de iniciar a terapia imunobiológica. A prevalência de PPD reativo foi de 24,5% no total do estudo (Tabela 3), sendo menor entre casos (Grupo A: 13%) do que nos controles (soma dos Grupos B e C) (27%) (χ^2 : 13; $P = 0,0003$). As chances de reatividade ao PPD nos casos corresponderam a apenas 42% das chances de reatividade entre os controles, variando de 25% a 70% (OR: 0,42; IC: 0,25-0,70; χ^2 : 13; $P = 0,0003$). A reatividade ao PPD nos controles, calculada em 27% (Tabela 3), não se apresentou homogênea entre “controles crônicos” de ambulatórios especializados caracterizados na Tabela 1 (grupo B: 22%) e “demais controles” constituídos por clientes de todas as idades, atendidos nos ambulatórios do HGF nas diversas especialidades médicas (pediatria, clínica médica, cirurgia, ginecologia, obstetrícia etc.), não vinculados a serviços especiais para acompanhamento de patologias crônicas (Grupo C: 31%) (χ^2 : 7; $P = 0,009$). As chances de reatividade ao PPD no Grupo B corresponderam a 64% das chances de reatividade do grupo C, variando de 45% a 91% (OR: 0,64; IC: 0,45-0,91), caracterizando que existe menor prevalência de PPD reativos nos pacientes crônicos. A subestratificação dos controles crônicos, comparando a prevalência entre os subgrupos B1 a B4, não conseguiu demonstrar dissimilaridades entre eles (χ^2 : 1,40; grau de liberdade 3; $P = 0,70$; 9/36/28/97/21/60/12/54). A reatividade ao PPD no Grupo A (Tabela 3) não se apresentou homogênea, quando analisada para os três subgrupos, conforme as patologias envolvidas, (χ^2 : 14; grau de liberdade: 2; $P = 0,0007$), sendo calculada em 4% entre os portadores de AR (subgrupo A1), 23% entre os portadores de EA (subgrupo A2) e em 26% entre os portadores de AP (subgrupo A3). As chances de reatividade ao PPD do subgrupo A1 corresponderam a 13% das chances de reatividade do subgrupo A2 (OR: 0,13; IC: 0,03-0,47; χ^2 : 12; $P = 0,0004$); e a 16% das chances de reatividade do subgrupo A3, apresentando-se estas últimas com diferença limítrofe para o nível de significância de 5% (OR: 0,16; IC: 0,02-1,04; χ^2 corrigido de Yates: 3,6; P exata de Fisher = 0,05).

A reatividade ao PPD do subgrupo A1 (Tabela 3) foi menor do que no Grupo B (22%), correspondendo a 16% das chances de reatividade ao PPD nesses controles (OR: 0,16; IC: 0,05-0,49; χ^2 : 14; $P = 0,0002$). Tal relação se manteve mesmo quando os controles crônicos foram testados separadamente entre os quatro serviços com pacientes crônicos, não demonstrando dissimilaridades entre si (χ^2 : 1,4; grau de liberdade: 3; $P = 0,70$) (Tabela 3).

Tabela 3

Resultados do PPD na população estudada

Grupo	PPD	≥ 5 mm		< 5 mm		Total	χ^2	P	OR	Intervalo de confiança (95%)
		n	(%)	n	(%)	n				
A	Casos	21	13%	136	87%	157	-	-	-	-
B + C	Controles	198	27%	536	73%	734	13	0,0003	0,42	0,25 - 0,70
Controles										
B	Crônicos	70	22%	247	78%	317	-	-	-	-
C	Demais controles	128	31%	289	69%	417	7	0,009	0,64	0,45 - 0,91
	Total	198	27%	536	73%	734				
Casos										
A1	AR	4	4%	86	96%	90	-	-	-	-
A2	EA	14	26%	40	74%	54	12	0,0004	0,13	0,03 - 0,47
A3	AP	3	23%	10	77%	13	3,6**	0,05***	0,16	0,02 - 1,04
	Total	21	13%	136	87%	157				
A1	AR	4	4%	86	96%	90	-	-	-	-
B	Crônicos	70	22%	247	78%	317	14	0,0002	0,16	0,05 - 0,49
B1	Reumato/2009	9	20%	36	80%	45	7	0,009	0,19	0,04 - 0,72
B2	Tx renal	28	22%	97	78%	125	12	0,0005	0,16	0,05 - 0,51
B3	Outras Clínicas	21	26%	60	74%	81	14	0,0001	0,13	0,04 - 0,44
B4	Infectologia	12	18%	54	82%	66	6	0,01	0,21	0,05 - 0,75

mm: milímetro; χ^2 : qui-quadrado; P: nível de significância estatística; OR: "Odds ratio"; n: número; *: Adultos crônicos com PPD solicitado pelos serviços de Reumatologia (Reumato/2009), Transplante renal (Tx renal) e Outras Clínicas (Neurologia, Endocrinologia, Gastroenterologia e Clínica Médica); Infectologia (ambulatório de pacientes HIV positivo); AR: Artrite Reumatoide; EA: Espondilite Anquilosante; AP: Artrite Psoriásica; **: χ^2 corrigido de Yates; ***: teste de Fisher.

DISCUSSÃO

A introdução na prática médica da terapia imunobiológica para o tratamento das doenças reumáticas fez com que surgissem diversos casos de TB ativa¹⁰ nos países desenvolvidos; e nos estudos de vigilância epidemiológica ficou demonstrada a reativação dessa doença em indivíduos previamente infectados.^{1,11,12} A Organização Mundial de Saúde estima que mais de um terço da população do planeta esteja infectada com *Mycobacterium tuberculosis*, com 95% dos infectados vivendo no países em desenvolvimento. Oitenta por cento destes concentram-se em 22 países, entre os quais se encontra o Brasil (15º lugar),¹³ apresentando uma incidência de 58 casos/100.000 habitantes.¹⁴ Façanha *et al.*¹⁵ relataram 18,5% de subnotificação de TB na cidade de Fortaleza, no período de 2000 a 2002. A incidência encontrada para o município foi de 91,87/100.000 habitantes, 58% maior do que a média nacional. Devido à alta prevalência da doença anunciada para o nosso meio, a prevenção da infecção primária ou reativação da ITBL no Brasil nos candidatos ao uso de anti-TNF seguiu as recomendações do CDC americano

para pacientes imunossuprimidos,⁵ apesar da ausência de estudos epidemiológicos que indicassem um ponto de corte ideal para o tamanho da reação do PPD em nossa população. Questiona-se, desde então, que a profilaxia instituída a partir de uma induração de 5 mm para o Brasil⁶ levaria ao excesso de tratamento profilático para TB,¹⁶ elevaria ainda mais o custo de tratamento¹⁷ desses pacientes e favoreceria o abandono e o surgimento de cepas bacilares multiresistentes.^{17,18}

Este estudo foi realizado após constatação da prevalência de PPD reator prévia ao uso de biológico igual a 13,4% (Tabela 2) entre os 157 pacientes em uso de infliximabe no HGF até outubro de 2008. Questionou-se a possibilidade de haver falhas técnicas na execução do teste, gerando insegurança quanto à efetividade do exame para proteção de ITBL nos pacientes com indicação de terapia biológica. Essa prevalência está abaixo da esperada para uma região endêmica de tuberculose, o nordeste brasileiro, quando se utiliza como parâmetro a afirmativa da OMS, que projeta um valor mínimo de infecção tuberculosa em um terço da população mundial. Embora no Brasil não exista uma faixa de normalidade para a frequência de PPD reagente

na população, espera-se encontrar prevalência de PPD reator superior a esses 33% apontados pela OMS, principalmente entre indivíduos com suspeita clínica de TB da população de baixa renda, usuária do SUS. A busca por uma resposta para a baixa frequência de PPD reagente nessa amostra passou por uma revisão da qualidade laboratorial do exame realizado, com a avaliação criteriosa de cada etapa técnica, obedecendo às normas do Ministério da Saúde no Brasil, utilizando reagente padrão ouro nacional,¹⁹ com aceitação internacional e referência de bom desempenho na literatura.^{7,20,21} Portanto, acredita-se que a baixa frequência de PPD reativo não está relacionada a um déficit na qualidade intrínseca do exame. Os autores sentiram a necessidade de conhecer o desempenho real do teste de PPD que estava sendo ofertado à população local, realizando um levantamento dos resultados de PPD nos pacientes do HGF submetidos ao teste durante o ano de 2009.

Este estudo, realizado com *n* amostral suficiente para obtenção de resultados de testes estatísticos conclusivos, identificou prevalências diferenciadas entre casos e controles, e entre subestratificações deles. Reconhecendo como grande a perda de 16% da amostra controle inicial (140/874), admite-se como possível a ocorrência de um viés de seleção que estaria influenciando o resultado final para maior e poderia estar criando a disseminação encontrada. Assim, considerando maior probabilidade de resultados negativos entre os indivíduos faltosos, pois se acredita que seriam os usuários sem reação inflamatória epidérmica local que tenderiam a não retornar para a leitura, realizou-se simulação do estudo incluindo os 140 usuários ausentes na qualidade de não reatores, confirmando a disseminação encontrada (21/136/198/676; OR: 0,53; IC: 0,31-0,88; $\chi^2 = 6,85$; $P = 0,008$). Pode-se concluir, portanto, que tal viés não prejudicou o estudo. Na literatura, alguns pesquisadores relatam perdas que são dependentes do grupo estudado, como os imigrantes da cidade de Toledo, na Espanha, com 22,2% de indivíduos que não completaram o estudo,²² e trabalhadores da área de saúde no México, com 12,1% de perdas.²³ Dependendo da população, a busca ativa desses clientes faltosos deveria ser realizada pela vigilância local, na tentativa de reduzir a disseminação da TB pelos doentes em potencial entre os consulentes que realizaram o PPD.

A prevalência de 27% para o PPD reator no grupo controle em 2009 também ficou abaixo das expectativas para uma região endêmica de *M. tuberculosis*. Os controles deste estudo foram avaliados em subgrupos específicos após se verificar que a população não era homogênea; envolvia indivíduos de todas as faixas etárias com a possibilidade de serem portadores de doenças crônicas, terem realizado o exame por suspeita clínica de TB ou que seguiam protocolo de triagem, como, por exemplo, os pacientes HIV positivos e os renais crônicos.

Apesar de todos os esforços para separar e caracterizar essa amostra-controle, o maior índice de positividade do PPD não ultrapassou 31% nos indivíduos de maior risco, subgrupo C, de pacientes com suspeita clínica de TB. Esse subgrupo apresentou-se com prevalência dissemelhante em relação ao subgrupo B (doenças crônicas). Os testes de disseminação entre os controles crônicos não evidenciaram prevalências dissemelhantes entre os pacientes com ou sem suspeitas clínicas de tuberculose, com os quatro subgrupos permanecendo com resultados reagentes em torno de 20%.

O grupo de casos também foi subdividido por patologias, constatando-se que o subgrupo A1 apresentava comportamento diferente em relação aos subgrupos A2 e A3, ambos com positividade semelhante à positividade do Grupo B. O subgrupo A1, constituído por pacientes com AR, apresentou prevalência de PPD reator de 4%, muito inferior a qualquer dos subgrupos de pacientes crônicos, inclusive dos constituídos por pacientes HIV positivos e dos pacientes submetidos à hemodiálise, que apresentam a resposta aos testes de hipersensibilidade tardia prejudicada, reconhecida em diversos trabalhos da literatura.^{24,25,26,27,28,29}

Dois estudos brasileiros recentes para resposta ao PPD nos pacientes reumatológicos candidatos a terapias imunobiológicas revelaram resposta atenuada ao PPD nos pacientes com AR,^{16,30} semelhante aos achados internacionais,^{31,32} que atribuem essa anormalidade a deficiências de imunidade celular nos pacientes portadores dessa patologia. No estudo desenvolvido em 2007, em Recife, a prevalência de PPD reator no grupo de comparação (33,3%) foi maior que o grupo de AR (14,6%), com diferença estatisticamente significante ($P = 0,034$); os 48 indivíduos adultos saudáveis selecionados como controles apresentavam história de vacinação com BCG na infância, confirmada pela presença da cicatriz no braço, sendo alguns deles profissionais de saúde que trabalhavam no ambulatório de reumatologia local.¹⁶ Laurindo *et al.*³⁰ demonstraram em São Paulo que a frequência de PPD positivo foi significativamente menor nos pacientes com AR (27%) quando comparados ao grupo controle (58,6%), constituído por indivíduos saudáveis, com idade média de 34 anos, empregados na área administrativa do hospital. Evidencia-se, entretanto, que esses dois trabalhos nacionais apresentam fatores que elevam a frequência populacional de PPD reator, como vacinação prévia³³ e/ou trabalhadores da área de saúde incluídos nos grupos controle,^{34,35} favorecendo as diferenças estatísticas relatadas entre os grupos de comparação. Em um estudo desenvolvido no Peru,³⁶ onde a TB é endêmica e a prevalência da cicatriz do BCG é superior a 80%, o PPD foi realizado em um grupo de pacientes com AR e comparado com voluntários imunocompetentes, pareados por sexo e idade. Foi identificada uma positividade (PPD > 5 mm)

de 71% no grupo imunocompetente, contra 29% no grupo com AR. Essas discrepâncias de resultados foram associadas à anormalidade da imunidade celular da AR.³⁴ Na Turquia, área onde a prevalência de TB é relativamente elevada e a presença de cicatriz da BCG foi identificada em 90% do universo do estudo, Köker *et al.*³⁷ relataram uma positividade ao PPD em AR (29,8%) menor do que a encontrada entre pacientes portadores de espondilite anquilosante (65,9%), artrite gotosa (68,8%) e osteoartrite (63%), sem conseguir relacionar com sintoma clínicos de doença.

Apesar da baixa prevalência de PPD reator observado na totalidade do presente estudo, nele também se identificam as diferenças relativas entre os estratos encontradas na literatura,^{16,30,31,32} com a falha de os pacientes portadores de AR reagirem ao PPD. A baixíssima prevalência dos pacientes com AR (4%) poderia ser explicada pela atenuação global da resposta ao PPD nessa casuística. O estudo realizado por Marques *et al.*¹⁶ em outra cidade do nordeste (Recife) também revelou prevalência de PPD reator de 14,6% em AR, índice bem inferior ao encontrado por Laurindo *et al.*³⁰ em São Paulo (27%). Esses resultados poderiam levar a vários questionamentos, envolvendo características socioeconômicas, genéticas e epidemiológicas dessas amostras populacionais. As prevalências de PPD dos estudos nacionais também foram inferiores às encontradas na Turquia e no Peru, países tidos como tendo condições epidemiológicas para TB equivalentes ao Brasil.

A prevalência de um evento numa população corresponde à soma de suas ocorrências. Relativamente à reatividade do PPD, a prevalência corresponde à somatória dos percentuais de indivíduos com infecção tuberculosa com os percentuais daqueles com sensibilização vacinal. Poderíamos explicar as altas prevalências dos exemplos de Turquia e Peru como determinadas pelos níveis de infecção local e influenciadas pela vacina BCG intradérmica, que é indutora de resposta persistente ao PPD.³¹ Apesar de este estudo não disponibilizar dados sobre história vacinal, pode-se atestar, pela predominância de adultos na população amostral, com o grupo de casos em idade superior a 30 anos, que tais indivíduos nasceram antes de 1976, quando ocorreu a substituição oficial no Brasil da vacina BCG oral (que não faz viragem do PPD) pela vacina BCG intradérmica.³³ Pode-se admitir que a resposta positiva ao PPD desses pacientes do HGF evidenciava unicamente a existência de infecção tuberculosa, não se tratando de pré-sensibilização vacinal. E, quanto à baixa frequência de infecção tuberculosa encontrada em nosso meio, através da reatividade ao PPD, reconhecemos a necessidade de se realizarem estudos populacionais que demonstrem a situação epidemiológica projetada pela OMS para o Brasil. Um estudo para avaliar a incidência

de infecção tuberculosa na cidade de Vitória, entre 178 estudantes de enfermagem que apresentavam cicatriz vacinal, no período de 1997 a 1999, demonstrou uma frequência de resultados positivos (PPD \geq 10 mm) de 20,3%,³² acrescidos de 21% de estudantes reatores fracos (PPD maior ou igual a 5 mm e menor que 9 mm). A ampliação desse estudo, realizado com 441 acadêmicos de medicina e 218 alunos de economia em 2002,³⁸ obteve 34,4% de reatividade ao PPD (18,4% fortes e 16% fracos) para estudantes de medicina e apenas 13% (6% fortes e 7% fracos) entre os alunos de economia, o que sugere um risco ocupacional para PPD reagente, porém com baixas prevalências, não se mostrando compatível com a situação epidemiológica projetada pela OMS.

O acompanhamento da presença de infecção tuberculosa nos pacientes que estão em uso de infliximabe será de fundamental importância para a avaliação desses resultados de PPD. Porém, quaisquer que sejam as prevalências locais encontradas em outros estudos, entendemos que a resposta dos pacientes com AR será sempre inferior, confirmando a limitação do PPD para o diagnóstico de infecção tuberculosa nessa patologia reumática.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Keane J. TNF-Blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology* 2005; 44:714-20.
2. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1261-5.
3. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Artrite Reumatóide: diagnóstico e tratamento. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/015.pdf. [Acessado em 23 de outubro de 2009].
4. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4906a1.htm>. [Acessado em 23 de outubro de 2009].
5. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5415a4.htm>. [Acessado em 23 de outubro de 2009].
6. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Guia para o diagnóstico, tratamento e prevenção da tuberculose. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tuberculose_2006.pdf. [Acessado em 26 de outubro de 2009].
7. Rangel-Frausto MS, Ponce-De-León-Rosales S, Martínez-Abaroa C, Haslov K. Tuberculosis and tuberculin quality: best intentions, misleading results. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22(8):481-4.
8. Teixeira L, Maciel E, Dutra ME, Perkins MD, Johnson JL, do Valle Dettoni V. Simultaneous comparison of reactivity to purified protein derivative RT-23 and Tubersol in health care workers in Vitória, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(11):1074-7.

9. Muñoz-Barret JM, Macías-Hernández AE, Hernández-Ramos I, Durán-Martínez E, Martínez-Magdaleno RM, Medina-Valdovinos H *et al.* Comparative tuberculin reactivity to two protein derivatives. *Rev Invest Clin* 1996; 48(5):377-81.
10. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD *et al.* Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001; 345(15):1098-104.
11. Criscione LG, St. Clair EW. Tumor necrosis factor-alfa antagonists for the treatment of rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14:204-11.
12. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2122-7.
13. Ministério da Saúde - Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=28055. [Acessado em 07 de outubro de 2009].
14. Filho AC, Kritski AL, Barreto AW, Lemos ACM, Netto AR, Guimarães CA *et al.* II Consenso Brasileiro de Tuberculose. Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. *J Bras Pneumol* 2004; 30(1):1-55.
15. Façanha MC, Guerreiro MFF, Pinheiro AC, Costa Lima JR, Vale RLV, Teixeira GFD. Resgate de casos subnotificados de tuberculose em Fortaleza-CE, 2000-2002. *Bol Pneumol Sanit* 2003; 11(2):13-6.
16. Marques CDL, Duarte ALBP, Lorena VMB, Souza JR, Souza W, Gomes YM *et al.* Resposta atenuada ao PPD no diagnóstico de infecção tuberculosa latente em pacientes com artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol* 2009; 49(2):121-5.
17. Cattamanchi A, Dantes RB, Metcalfe JZ, Jarlsberg LG, Grinsdale J, Kawamura LM *et al.* Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with isoniazid-monoresistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2009; 48(2):179-85.
18. Jain A, Dixit P. Multidrug-resistant to extensively drug resistant tuberculosis: what is next? *J Biosci* 2008; 33(4):605-16.
19. Braga, JU. Equivalência das Reações cutâneas do PPD entre dois produtos comercializados no Brasil. Informe Epidemiológico do SUS 2000. Disponível em: http://bvmsms.saude.gov.br/bvs/periodicos/informe_epi_sus_v09_n3.pdf. [Acessado em 22 de outubro de 2009].
20. Teixeira L, Maciel E, Dutra ME, Perkins MD, Johnson JL, do Valle Dettoni V. Simultaneous comparison of reactivity to purified protein derivative RT-23 and Tubersol in health care workers in Vitória, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(11):1074-7.
21. Muñoz-Barret JM, Macías-Hernández AE, Hernández-Ramos I, Durán-Martínez E, Martínez-Magdaleno RM, Medina-Valdovinos H *et al.* Comparative tuberculin reactivity to two protein derivatives. *Rev Invest Clin* 1996; 48(5):377-81.
22. Alonso Moreno FJ, García Bajo MC, Lougedo Calderón MJ, Comas Samper JM, García Palencia M, López de Castro F *et al.* Prevalence of tuberculosis infection among immigrants in the Toledo Health District, Spain. *Rev Esp Salud Publica* 2004; 78(5):593-600.
23. Ostrosky-Zeichner L, Rangel-Frausto MS, García-Romero E, Vázquez A, Ibarra MJ, Ponce de León-Rosales S. Tuberculosis in health personnel: importance of surveillance and control programs. *Salud Publica Mex* 2000; 42(1):48-52.
24. Kunins HV, Howard AA, Klein RS, Arnsten JH, Litwin AH, Schoenbaum EE *et al.* Validity of a self-reported history of a positive tuberculin skin test. A prospective study of drug users. *J Gen Intern Med* 2004; 19(10):1039-44.
25. Linquist JA, Rosaia CM, Riemer B, Heckman K, Alvarez F. Tuberculosis exposure of patients and staff in an outpatient hemodialysis unit. *Am J Infect Control* 2002; 30(5):307-10.
26. Poduval RD, Hammes MD. Tuberculosis screening in dialysis patients - is the tuberculin test effective? *Clin Nephrol* 2003; 59(6):436-40.
27. Wauters A, Peetermans WE, Van den Brande P, De Moor B, Evenepoel P, Keuleers H *et al.* The value of tuberculin skin testing in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(2):433-8.
28. Sester M, Sester U, Clauer P, Heine G, Mack U, Moll T *et al.* Tuberculin skin testing underestimates a high prevalence of latent tuberculosis infection in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 65(5):1826-34.
29. Habesoglu MA, Torun D, Demiroglu YZ, Karatasli M, Sen N, Ermis H *et al.* Value of the tuberculin skin test in screening for tuberculosis in dialysis patients. *Transplant Proc* 2007; 39(4):883-6.
30. Laurindo IMM, Seiscento M, Bombardia S, Souza TNL, Eluf Neto J, Radu AS *et al.* Diagnosis of latent tuberculosis in rheumatoid arthritis (RA) patients: tuberculin test (PPD) assessment. *EULAR 2004, Rheumatoid arthritis clinical aspects [THU0235]*. Disponível em: <http://www.abstracts2view.com/eular/sessionindex.php?session=2004374&day=2004>. [Acessado em 27 de janeiro de 2010].
31. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, Moore S, Warnes G, Isenberg DA, Mauri C. Compromised Function of Regulatory T Cells in Rheumatoid Arthritis and Reversal by Anti-TNF- α Therapy. *J Exp Med* 2004; 200:277-85.
32. Martins M, Lima M, Duppre N, Matos H, Spencer J, Brennan P *et al.* The level of PPD-specific INF- γ -producing CD4⁺ T cells in the blood predicts the in vivo response to PPD. *Tuberculosis* 2006; 87(3):202-11.
33. Andrade TCB, Maia RM, Cosgrove C, Castelo Branco LRR. BCG Moreau Rio de Janeiro - An oral vaccine against tuberculosis - Review. *Men Inst Oswaldo Cruz* 2005; 100(5):459-65.
34. Maciel ELN, Viana MC, Zeitoune RCG, Ferreira I, Fregona G, Dietze R. Prevalence and incidence of *Mycobacterium tuberculosis* infection in nursing students in Vitória, Espírito Santo. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005; 38(6):469-72.
35. Pilszczek FH, Kaufmann SHE. Prevalence and predictors of positive tuberculin skin test results in a research laboratory. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008; 41(4):416-8.
36. Ponce de León D, 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 high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1360-1.
37. Köker IH, Pamuk A-N, Karlikaya N, Tunçbilek 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(1):54-9.
38. Maciel ELN, Meireles W, Silva AP, Fiorotti K, Dietze R. Transmissão nosocomial por *Mycobacterium tuberculosis* nos estudantes da área de saúde em uma região de alta incidência de tuberculose, Vitória, Estado do Espírito Santo. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; 40(4): 397-9.