



Investigação de infecção tuberculosa latente em pacientes com psoríase candidatos ao uso de drogas imunobiológicas*

Investigation of latent tuberculosis infection in patients with psoriasis who are candidate for receiving immunobiological drugs

Emerson Vasconcelos de Andrade Lima¹
Ângela Duarte³
Gil Benard⁵
Yara Gomes⁷

Mariana de Andrade Lima²
Cláudia Marques⁴
Virgínia Lorena⁶

Resumo: O uso dos inibidores do fator de necrose tumoral no tratamento de pacientes com psoríase vem sendo relacionado a uma maior incidência de tuberculose, particularmente, nas suas formas extrapulmonar e disseminada. Apesar de sua indiscutível eficácia, essas drogas elevam o risco da reativação de infecção tuberculosa latente (ITBL), tornando obrigatório o diagnóstico da referida condição antes da sua administração. A investigação da infecção tuberculosa latente pelo teste cutâneo da tuberculina é falha, dada sua baixa especificidade, além de apresentar resultados duvidosos em pacientes com psoríase. Ensaios baseados na detecção da produção de interferon-gama in vitro por células monoclonais periféricas, estimuladas por antígenos específicos (Esat-6 e CFP-10), parecem oferecer maior acurácia quando comparados ao teste de Mantoux na identificação de infecção tuberculosa latente. Essa ferramenta diagnóstica tem oferecido maior especificidade, já que não apresenta correlação com medidas indiretas de exposição ao *M. tuberculosis*, como a vacinação por BCG, e com infecções por outras micobactérias.

Palavras-chave: Fator de necrose tumoral alfa; Tuberculose; Psoríase

Abstract: The use of tumor necrosis factor inhibitors for the treatment of patients with psoriasis has been related to a higher incidence of tuberculosis, specially the disseminated and extrapulmonary forms. Despite their efficacy, these drugs increase the risk of reactivating latent tuberculosis infection, thus requiring diagnosis of the condition before their administration. Investigation of latent tuberculosis infection with tuberculin skin test is ineffective due to its low specificity and the dubious results that it generates in patients with psoriasis. Assays based on the detection of synthesis of gamma interferon in vitro by peripheral monoclonal cells, stimulated by specific antigens (ESAT-6 and CFP-10), seem to offer better accuracy when compared to the Mantoux test in identifying latent tuberculosis infection. This diagnosis tool has demonstrated higher specificity, since it has no correlation with indirect forms of exposure to *M. tuberculosis* such as BCG vaccination or with infections by other mycobacteria.

Keywords: Psoriasis; Tuberculosis; Tumor necrosis factor-alpha

Recebido em 24.03.2010.

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 07.10.2010.

* Trabalho realizado na Santa Casa de Misericórdia de Recife – Recife (PE), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding: None*

¹ Doutor pela Universidade de São Paulo; coordenador do Ambulatório de Pesquisa em Psoríase e Artrite Psoriática – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) – Recife (PE), Brasil.

² Coordenadora do Ambulatório de Pesquisa em Psoríase e Artrite Psoriática – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) – Recife (PE), Brasil.

³ Professora titular de Reumatologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) – Recife (PE), Brasil.

⁴ Doutora em saúde pública pelo Instituto de Pesquisas Aggeu Magalhães; tutora da Faculdade de Medicina do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (Imip) – Recife (PE), Brasil.

⁵ Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Fmusp); chefe do departamento de imunologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Fmusp) – São Paulo (SP), Brasil.

⁶ Doutora em Ciências – Fiocruz; pesquisadora do Instituto de Pesquisa Aggeu Magalhães – Recife (PE), Brasil.

⁷ Doutora em Ciências – Fiocruz; chefe do Instituto de Pesquisa Aggeu Magalhães – Recife (PE), Brasil.

INTRODUÇÃO

Discutiremos neste artigo alguns pontos que consideramos importantes, antes de relatarmos os fatores que tornam a investigação de tuberculose latente mandatória antes da exposição aos medicamentos biológicos.

Psoríase e comorbidades

O comprometimento na qualidade de vida como resultado da gravidade da psoríase, associada à identificação de comorbidades relacionadas à cronicidade da doença, vem suscitando uma revisão dos esquemas terapêuticos propostos para os doentes e estimulando a utilização de tratamentos baseados na fisiopatogenia da sua inflamação.¹ A psoríase grave é associada à depressão, ao consumo excessivo de álcool e ao tabagismo acentuado, o que contribui para a progressão da doença e consequente associação com outras patologias. A incidência de depressão nos pacientes psoriásicos gira em torno de 24%, sendo a melhora das lesões acompanhada de alívio desse quadro.^{2,3} À semelhança dos fatores imunológicos responsabilizados pelo processo de formação da placa de aterosclerose com os envolvidos na instalação e na progressão de doenças inflamatórias crônicas, como psoríase, permitiu-se estabelecer uma relação com a incidência de doenças cardiovasculares. Corroborando esses achados, pacientes portadores de psoríase grave apresentam alta frequência de artrite psoriásica, doença cardiovascular, hipertensão, obesidade, diabetes e risco aumentado para infarto agudo do miocárdio.^{4,5} Gisondi et al. (2006), estudando um grupo de pacientes com psoríase, identificaram maior prevalência de síndrome metabólica nos doentes quando comparados ao grupo-controle. Cohen et al. (2007) estudaram 340 pacientes com psoríase e 6.643 controles, identi-

ficando associação da doença com infarto agudo do miocárdio, diabetes, hipertensão, obesidade e dislipidemia, especialmente, em homens entre 35 e 50 anos de idade, sugerindo a presença, nesses pacientes, de síndrome metabólica. Uma avaliação de 16.851 pacientes com psoríase detectou aumento da concentração de colesterol total e de triglicerídeos, associado à diminuição da concentração sérica de HDL, quando comparados com controles.

Endossando os referidos achados, mais de 20 *loci* gênicos foram detectados, interferindo na susceptibilidade à psoríase, relacionados a síndrome metabólica, diabetes tipo II, hiperlipidemia familiar e doença cardiovascular.^{6,7,8}

Para associar esses achados, Gottlieb, Chao e Dann (2008) propuseram um modelo de inter-relações entre psoríase e outras doenças com caráter inflamatório crônico (Figura 1).

Dos estudos da fisiopatogenia da psoríase, analogamente ao que havia sido identificado na artrite reumatoide e na doença de Crohn, dada a característica inflamatória imunomediada dessas doenças, ficou evidente que se caracterizava por altas concentrações de TNF e de interleucina 1 nos locais das lesões. O TNF pode estimular a proliferação das células T, mas pode, também, promover sua apoptose e o consequente término da resposta imune. Ainda é possível ao TNF aumentar a quimiotaxia de células T para o local da lesão pela regulação das moléculas de adesão nas células endoteliais.

Nos processos autoimunes, o TNF pode sequestrar precursores de células T autorreativas no timo ou, até mesmo, tornar anérgicas células T circulantes. Esse achado sugere que o TNF pode exercer tanto um papel imunossupressor quanto imunoestimulador,

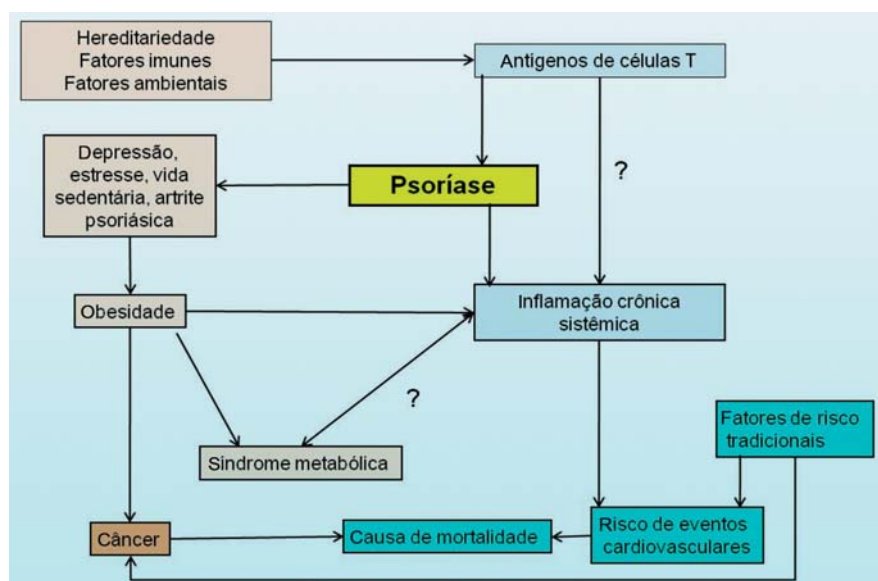


FIGURA 1: Esquema de inter-relações entre psoríase, síndrome metabólica e risco de doenças cardiovasculares

dependendo da composição genética do indivíduo, do tempo de doença ou da concentração de TNF circulante.⁹

Na psoríase, o TNF é sintetizado em macrófagos, queratinócitos e nas células de Langerhans intraepidérmicas e se distribui por toda a epiderme, preferencialmente, junto aos vasos sanguíneos da parte superior da derme. Os receptores para o TNF apresentam distribuição diversificada. Na pele lesionada, o TNFR1 predomina nos queratinócitos, nas células de Langerhans intraepidérmicas e nas paredes dos vasos sanguíneos, enquanto que o TNFR2 tem maior expressão nos vasos sanguíneos dérmicos e nas células infiltrantes perivasculares.¹⁰

Da presente constatação nasceu a hipótese de que drogas capazes de bloquear a ação do TNF e de seus receptores, ao reduzirem o processo inflamatório, poderiam ser úteis no tratamento de doenças como a psoríase, a artrite reumatoide e a doença de Crohn.¹¹

Terapias biológicas

Terapias biológicas são abordagens terapêuticas realizadas com proteínas complexas, capazes de interromper a sinalização para o desencadeamento e

a manutenção da resposta inflamatória na psoríase; são sintetizadas pela tecnologia de DNA recombinante, em vários níveis de purificação. A decisão do seu uso tem sido norteada pela eficácia, pelo tempo curto de resposta, pela severidade da psoríase, pela associação a comorbidades e pela intolerância ou pouca resposta a outros tratamentos.

Estão aprovados pelo *Food and Drugs Administration*, para uso em pacientes com psoríase, os inibidores de TNF- α (adalimumabe, etanercepte e infliximabe) e os moduladores da ativação de linfócitos T (alefacepte e efalizumabe), com mecanismos de ação detalhados na figura 2. Apesar de os anti-TNF serem considerados medicamentos de primeira linha, em casos selecionados, dada a relação custo-benefício, seu uso vem sendo limitado pelo risco potencial de reativação de ITBL em pacientes tratados.⁶

O alerta inicial veio com o estudo de 70 pacientes, submetidos a tratamento de artrite reumatoide com infliximabe, os quais reativaram tuberculose. Desses, 56% apresentavam a forma extrapulmonar e 24% apresentavam a forma disseminada da doença.¹²

Estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) revelam que 9,27 milhões de casos novos de tuberculose (139 casos/100.000 habitantes) ocorre-

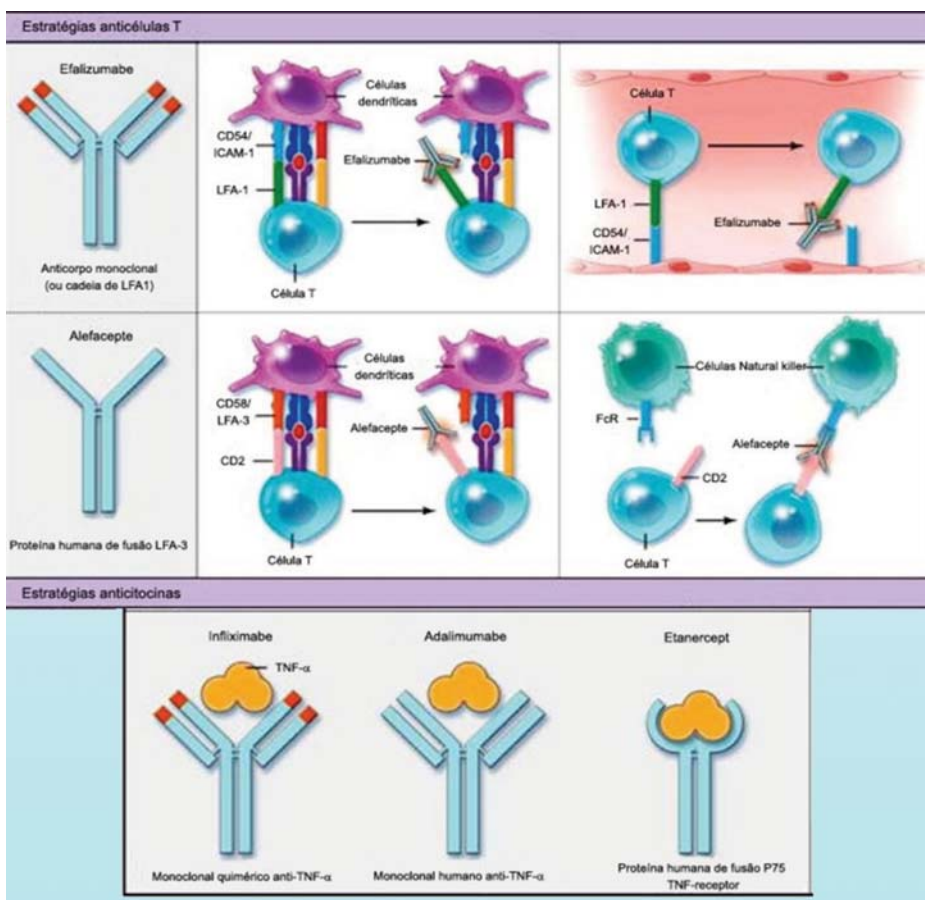


FIGURA 2: Mecanismo de ação dos biológicos aprovados pela FDA

Fonte adaptada: Nestle F et al. (2009).⁶

ram em 2007. Um grupo de 22 países é responsável por 80% da carga de tuberculose no mundo, ocupando o Brasil a 18ª posição. A OMS preconiza a cura de 85% dos casos de tuberculose, mas esses resultados ainda não são alcançados pelo País.

A Europa apresentou, no início do século XXI, um aumento relevante de novos casos de tuberculose, secundários à administração das drogas anti-TNF. Entre todos os pacientes expostos ao infliximabe, entre janeiro de 2000 e junho de 2003, 56 indivíduos desenvolveram tuberculose, traduzida por uma incidência de 8-24 casos/10.000 habitantes contra uma incidência da população geral de 1,1/10.000 habitantes.¹³

Em 2001, foi implementada na França, na Inglaterra e nos Estados Unidos uma triagem prévia à administração dos anti-TNF, com o objetivo de deter ou lentear o aumento de casos novos de tuberculose latente associada a essa terapêutica. Essa triagem tem na realização do teste do derivado purificado proteico (PPD), na telerradiografia de tórax e na anamnese minuciosa as condutas mais recomendadas, antes da utilização da terapia com biológicos, principalmente, em países como o Brasil, que apresentam uma alta incidência de tuberculose. A figura 3 apresenta um fluxograma do esquema de triagem.^{14,15,16}

Ação anti-TNF e o desencadeamento da tuberculose

A condição de imunocompetência de um indivíduo é fator determinante para a sua capacidade de controlar a infecção pelo *M. tuberculosis*, mediante ativação de linfócitos T antígenoespecíficos, com recrutamento de células inflamatórias, liberação de

citocinas e ativação de macrófagos no sítio da infecção. No final desse processo, resultam poucos bacilos viáveis que, com células gigantes, material necrótico, macrófagos e linfócitos, vão constituir o granuloma tuberculoso. O TNF, importante citocina pleiotrópica, atua na manutenção do granuloma formado, preservando a infecção no seu estado latente e favorecendo a apoptose das células infectadas. No alvéolo pulmonar, os macrófagos, após submeterem os bacilos à fagocitose, migram, com granulócitos e monócitos, para o interstício, sob a ação do TNF e de outras citocinas pró-inflamatórias. As células apresentadoras de antígenos, também recrutadas pelo TNF, chegam aos linfonodos e ampliam a resposta das células T específicas. Esses linfócitos efetores produzem interferon-gama (INF- γ) e TNF, desencadeando a síntese enzimática de macrófagos, com plena ação antimicrobiana e indução de moléculas de adesão, fundamentais à ligação das células T e dos macrófagos ao granuloma.¹⁷ Apesar de ainda não estar bem estabelecido, atribui-se ao TNF a capacidade de manter o macrófago viável e, conseqüentemente, o granuloma íntegro (Figura 4).

Estudos em camundongos incompetentes para produzirem TNF demonstram uma redução substancial da resposta granulomatosa ao *M. tuberculosis*, conduzindo as cobaias à letalidade por tuberculose. A participação do TNF na fisiopatogenia da psoríase e na estabilização do granuloma na tuberculose serve de base para a hipótese de que o tratamento com anti-TNF favorece a reativação de ITBL.¹⁸

Entre 1998 e 2002, o *Adverse Event Reporting System* do FDA detectou 716 infecções granulomato-

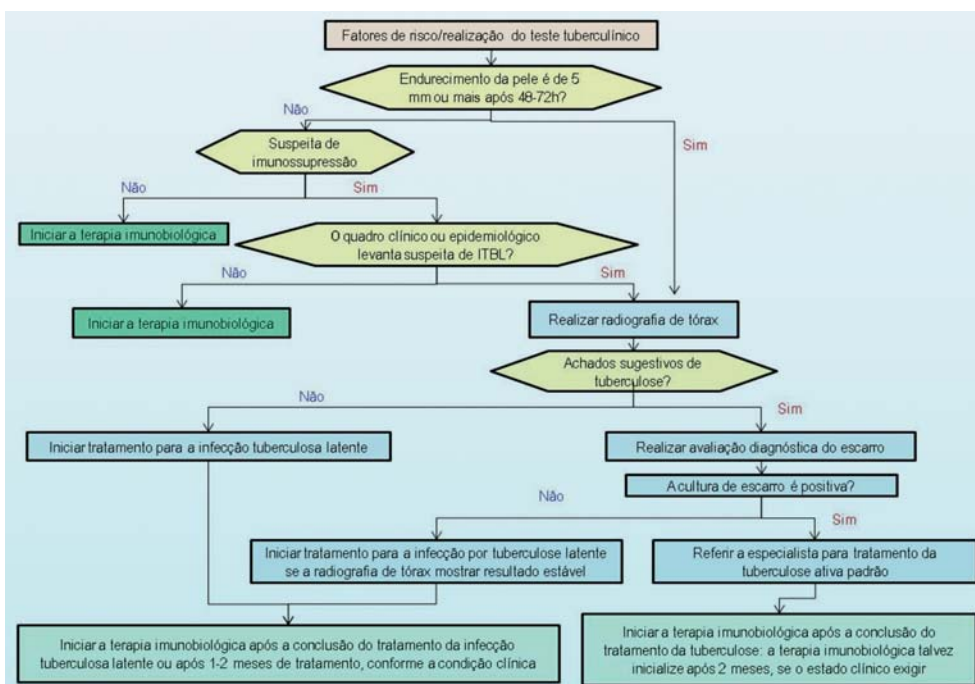


FIGURA 3: Algoritmo de diagnóstico de tuberculose latente em pacientes candidatos ao uso de imunobiológicos anti-TNF

Fonte adaptada: Gottlieb AB et al. (2009)⁷

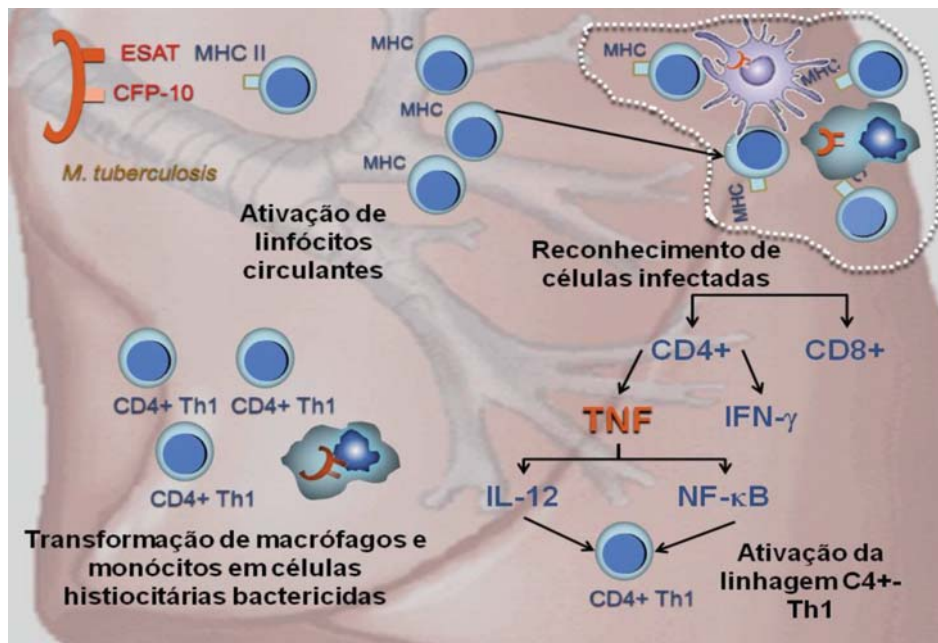


FIGURA 4: Fisiopatogenia da tuberculose
Fonte: Os autores

sas associadas a tratamentos com anti-TNF, incluindo tuberculose, histoplasmose, aspergilose, listeriose e criptococose. Os pacientes que desenvolveram tuberculose na vigência da terapêutica anti-TNF apresentavam uma incapacidade de formação do granuloma, fibrose intersticial proeminente e inflamação linfonodal.¹⁹ No mesmo período, Wallis et al.¹⁵ identificaram 323 casos de infecções granulomatosas: 138 tuberculoses, 40 histoplasmoses, 18 listerioses e 127 outras infecções em pacientes submetidos a esse tratamento.

Apesar da associação entre tuberculose e uso dos anti-TNF, sua incidência tem apresentado um comportamento diferente entre as três drogas. Pacientes tratados com etanercepte parecem apresentar menor incidência da tuberculose, quando comparados aos tratados com infliximabe e adalimumabe, provavelmente, devido a diferenças significativas na cinética e no mecanismo de ação das duas últimas drogas, receptor solúvel e anticorpo monoclonal, descritos abaixo:¹¹

- A avidéz de ligação dos anticorpos monoclonais ao TNF é maior, quando comparada ao receptor solúvel;
- A supressão do TNF é maior e mais prolongada na vigência do tratamento com infliximabe e adalimumabe, podendo produzir ablação funcional da atividade dos macrófagos, resultando no aumento da susceptibilidade a infecções, o que, por outro lado, pode melhorar a eficácia da resposta terapêutica;
- Infliximabe e adalimumabe induzem lise celular e apoptose de monócitos e células T ativadas, componentes essenciais na formação do granuloma;
- Infliximabe e adalimumabe, mas não o eta-

nercepte, inibem a produção do INF- γ , crucial à defesa contra a bactéria pelo hospedeiro.

Tem-se observado comumente, pela introdução das drogas anti-TNF, o desencadeamento de tuberculose, nas formas extrapulmonar ou disseminada, e, menos frequentemente, do acometimento pulmonar, dificultando ainda mais o diagnóstico precoce pelos métodos convencionais.

Relevância do diagnóstico acurado de ITBL em pacientes com psoríase

No Brasil, por apresentar elevadas taxas de incidência, prevalência e mortalidade, a tuberculose é considerada um sério problema de saúde pública. Bierrenbach et al.¹¹ estudaram a incidência de tuberculose, em 2004, baseados em dados do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (Sinam), observando uma incidência de 41/100.000 habitantes, com notificação de 74.540 casos novos.

O diagnóstico precoce e acurado é essencial para o controle da doença. A combinação de exame clínico, baciloscopia e cultura do escarro é reconhecida como padrão-ouro para diagnóstico de ITBL. Como o crescimento do *M. tuberculosis* em cultura pode levar cerca de oito semanas ou não ocorrer adequadamente, em 10% a 20% dos casos, o diagnóstico se baseia, em geral, em achados clínicos e radiográficos, fazendo com que a tuberculose latente seja subdiagnosticada.

Um indivíduo é considerado portador de ITBL quando apresenta um teste do PPD positivo, análise bacteriológica negativa, nenhuma evidência clínica ou

radiográfica de tuberculose ativa¹² e vigência das seguintes situações de risco:^{11,13} a) história equívoca de tuberculose tratada no passado; b) infecção pelo HIV; c) imunossupressão; d) contato intradomiciliar com caso de tuberculose; ou e) situações de risco para reativação da infecção na vigência de um teste do PPD positivo ou alterações radiográficas compatíveis com seqüela de tuberculose (lesões nodulares calcificadas, fibrose apical ou cicatriz pleural).

Estima-se que um terço da população mundial seja portador de ITBL, não estando livre do risco de progressão para doença ativa e desencadeamento de uma epidemia mundial. A mensuração da reação ao PPD é usada para classificar os indivíduos de acordo com a probabilidade de estarem ou não infectados pelo *M. tuberculosis*. Foram estabelecidos critérios de interpretação dos resultados, usando-se ponte de corte, com o objetivo de categorizar as mensurações de acordo essa probabilidade.

O resultado, registrado em milímetros, é interpretado da seguinte forma:¹⁴ a) 0-4mm – não reator: indivíduo não infectado pelo *M. tuberculosis* ou com hipersensibilidade reduzida; b) 5-9mm – reator fraco: indivíduo vacinado com BCG ou infectado pelo *M. tuberculosis* ou por outras micobactérias; c) 10mm ou mais – reator forte: indivíduo infectado pelo *M. tuberculosis*, doente ou não, e indivíduos vacinados com BCG nos últimos dois anos.

O resultado do teste cutâneo da tuberculina pode ser falso negativo em situações como: doenças imunossupressoras (sarcoïdose, síndrome da imunodeficiência adquirida, neoplasias e doenças linfoproliferativas), corticoterapia sistêmica ou uso de drogas imunossupressoras, gravidez, crianças menores de dois anos e idosos com mais de 65 anos de idade. Assim sendo, em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida e nos submetidos a tratamento com drogas imunossupressoras (como os anti-TNF), uma endureção de 5mm ou mais é indicativa de infecção pelo *M. tuberculosis*. Além disso, os indivíduos imunizados com a BCG há menos de dois anos devem ter seus resultados interpretados com cautela, já que é esperado um valor médio de mensuração de 10mm ou mais.¹⁵

Comportamento do paciente com psoríase diante do teste cutâneo da tuberculina

Para a obtenção de um resultado fidedigno do teste cutâneo da tuberculina, é necessário que o sujeito da investigação seja imunocompetente, já que ele deve advir de uma reação de hipersensibilidade tardia mediada por células T. Enfermidades como artrite reumatoide e doença de Crohn apresentam características imunológicas similares às da psoríase e um defeito na diferenciação das células T, comprometendo seu

mecanismo de memória e, conseqüentemente, sua capacidade de responder, quando recrutadas.¹⁶

O conhecimento da psoríase como uma doença de ativação crônica do sistema imune, mediada, essencialmente, pelos linfócitos T, sugere um déficit importante de excelência dessa resposta. O decréscimo da proliferação dos linfócitos T diante da presença de preparações de antígenos bacterianos já foi demonstrado na psoríase.¹⁷

Pacientes com psoríase severa, quando comparados a indivíduos sadios de uma mesma população, apresentam baixa incidência de positividade ao teste da tuberculina (29%), contra 51% de positividade do grupo-comparação. Quando a função de memória das células T foi testada, mediante estudo *in vitro* via mensuração da produção de INF- γ , também se identificou uma depressão dessa resposta, sugerindo uma característica similar à apresentada por pacientes com artrite reumatoide.¹⁸

É provável que a reação anti-*M. tuberculosis* nesses indivíduos esteja afetada, principalmente, se a área de moradia é endêmica para a infecção por esse bacilo. Diante disso, é possível supor que, nesses pacientes, exista uma incidência maior de resultados falsos negativos para o teste do PPD, quando comparados à população não acometida pela doença, distanciando ainda mais esse teste do reconhecimento como padrão-ouro no diagnóstico da tuberculose latente.¹⁹

A reatividade da pele dos pacientes com psoríase está alterada e reações locais podem ser superestimadas (fenômeno de Köebner), não retratando a realidade do resultado de um teste cutâneo, o que caracteriza a pouca fidedignidade do teste PPD nesses indivíduos. Somado a esse fato, o acometimento extenso da pele nas apresentações mais graves dificulta muito ou mesmo impossibilita a realização do teste do PPD, pela necessidade de uma área sadia no antebraço para inoculação do reagente.

Uma depressão de reatividade ao PPD também tem sido relatada. Uma série de pacientes com psoríase gutata foi comparada a controles e constatou-se que os primeiros apresentavam imunidade inata comprometida, portanto, mesmo em uma área de pele sadia, a inoculação antigênica (preparado de bactérias) pode resultar em uma resposta imunológica inapropriada.^{20,21}

Lindholm et al. (1978) compararam pacientes atendidos na clínica dermatológica a pacientes oriundos da clínica geral e observaram maior probabilidade de resultados positivos (reator fraco ou forte) ao PPD no primeiro grupo. Entre esses, os pacientes com diagnóstico de psoríase apresentavam respostas mais acentuadas, indicando a ocorrência de resultados falsos positivos.

Mesmo na pele sem lesão do paciente com psoríase, há aumento no número de células dendríticas e células inflamatórias ativadas, assim como maior concentração de TNF, o que, indiscutivelmente, pode comprometer a segurança de um teste cujo resultado está na dependência de resposta inflamatória imuno-mediada.^{10,22,23} Os plasmócitos, precursores de células dendríticas, estão em maior número na pele sem lesão de pacientes com psoríase e, provavelmente, são as principais fontes de liberação de INF- γ , a citocina-chave na resposta inflamatória da psoríase após a inoculação do PPD.

As células dendríticas dérmicas estimulam a síntese de citocinas (INF- γ , IL-2) em células Th1 e podem causar proliferação espontânea de linfócitos T, perpetuando a resposta de estimulação do TNF.²⁴

Essas evidências levam a crer que o teste cutâneo da tuberculina não é um padrão-ouro para o diagnóstico de tuberculose latente, especialmente, em pacientes com as formas moderada e severa da doença, nascendo, então, a necessidade de pesquisar novos métodos de investigação de ITBL.

Novas ferramentas no diagnóstico da ITBL

O desenvolvimento de novos testes no diagnóstico da ITBL só foi possível a partir do conhecimento das regiões do genoma do *M. tuberculosis*, resultando na criação de testes mais específicos, sem a inconveniência de reações cruzadas com a vacina de BCG e com outras micobactérias ambientais.²⁵

Os genes decodificados pela região de diferença 1 (RD1), presente no *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*), são eliminados, primariamente, no processo de produção da BCG. Essa região compreende os genes de Rv3871 a Rv3879c, codificam proteínas específicas, a *early-secreted antigenic target* (Esat-6, com 6kDa) e a *culture filtrate protein* (CFP-10, com 10kDa). Essas proteínas são antígenos específicos produzidos por esse bacilo, já que não é possível sua produção pela vacina de BCG ou por outras micobactérias ambientais.

Com base nessa evidência, desenvolveram-se dois ensaios utilizando-se o Esat-6 e o CFP-10 como antígenos estimuladores: O Quantiferon-TB-Gold® (QFT) e o T-Spot.TB®.

- Quantiferon-TB-Gold® (QFT): é um ensaio que, em sangue total, quantifica a presença de INF- γ pelo método de Elisa (*Enzyme-Linked-Immunesorbent Assay*).²⁶

- T-Spot.TB® (*Oxford Immunotec, Marlborough, EUA*): usa um ensaio de Elispot (*Enzyme-Linked-Immunespot Assay*) para identificar a presença de células mononucleares periféricas produtoras de INF- γ , em resposta ao estímulo produzido pelo Esat-6 e pela CFP-10. O teste, já aprovado na Europa, é recomendado

pelo *National Institute for Health and Clinical Excellence* como teste de triagem ideal para detecção de ITBL na Inglaterra e no País de Gales.²⁷

Além dos dois kits comerciais descritos, outros ensaios vêm sendo desenvolvidos em laboratórios de pesquisa, ainda não disponíveis comercialmente.²⁸

A especificidade desses testes é similar (98% a 99%), enquanto a sensibilidade é maior para o T-Spot.TB quando comparado ao QFT (90%). Essa diferença é primariamente pronunciada em imunossuprimidos e crianças, nos quais a frequência de resultados indeterminados tem-se apresentado alta.²⁵

Embora os testes realizados *in vitro* para a detecção de ITBL sejam baseados na quantificação da produção de INF- γ , suas características operacionais são diferentes, como segue:

- O período de incubação pode variar de poucas horas (T-Spot.TB e QFT) a alguns dias (testes não comercializados);
- O substrato a ser investigado pode ser sangue total (QFT) ou células mononucleares periféricas (T-Spot.TB);
- O antígeno utilizado pode ser o PPD (primeiras versões do QFT) ou os antígenos RD-1 (T-Spot.TB e QFT);
- A técnica utilizada pode ser Elisa ou Elispot.

Apesar da boa correlação entre os dois testes, os resultados, na prática clínica, podem ser discordantes. Um estudo realizado com o objetivo de comparar o desempenho desses exames demonstrou que o número de resultados indeterminados foi maior no QFT, quando comparado ao T-Spot.TB, e, ainda, que essas indeterminações, em ambos os testes, estavam associadas à imunossupressão. Assim sendo, é possível concluir que a escolha da ferramenta diagnóstica a ser utilizada deve ser baseada na população estudada, no seu objetivo e nos recursos disponíveis.²⁹

Evidências sugerem que os ensaios baseados na detecção de INF- γ têm um desempenho melhor que o teste cutâneo tuberculínico, já que apresentam maior especificidade, melhor correlação com medidas indiretas de exposição ao *M. tuberculosis*, menor reação cruzada com a vacina de BCG e com infecção por micobactérias ambientais.^{30,31,32}

Os fundamentos operacionais do teste T-Spot.TB no diagnóstico da ITBL ainda não estão completamente padronizados, apesar das muitas pesquisas realizadas com esse objetivo.³³ Na busca de solucionar esse problema, duas abordagens são propostas:

- Os resultados do T-Spot.TB são comparados aos resultados do PPD, com posterior cálculo do nível de concordância. Essa opção é útil, já que compara o desempenho de um novo teste a um já consagrado;²⁶
- Os resultados do T-Spot.TB são comparados

a um instrumento de validade que reúna características clínicas e epidemiológicas relacionadas à ITBL.³⁴

O teste T-Spot.TB foi, inicialmente, validado e comparado com o PPD em pacientes com cultura positiva para infecção tuberculosa e em controles sem doença. A sensibilidade alcançada de 96% foi significativamente maior que a do PPD (69%).³¹ O T-Spot.TB, diferentemente do teste do PPD, não está sujeito a falsos negativos na vigência de infecção tuberculosa ativa, além de apresentar uma alta sensibilidade em pacientes HIV-positivos infectados pelo *M. tuberculosis*.³⁵

Um estudo comparou a sensibilidade e especificidade do T-Spot.TB com o PPD, no diagnóstico de ITBL em indivíduos saudáveis e pacientes imunossuprimidos. Nessa metanálise, o T-Spot.TB apresentou sensibilidade de 87% (IC95% 78%-95%) e especificidade de 92% (IC95% 88%-95%), percentuais maiores que os parâmetros obtidos para o teste PPD (sensibilidade 71%, IC95% 65%-74% e especificidade de 66%, IC95% 0,46%-0,86%).³⁶

Quando os cinco estudos que avaliaram o desempenho dos testes em pacientes imunossuprimidos foram analisados isoladamente, dois apresentaram discreta redução de resposta dos testes mais específicos nos pacientes imunossuprimidos, quando comparados aos imunocompetentes, e três, que avaliaram comparativamente o resultado do T-Spot.TB com o PPD, identificaram uma prevalência de resultados positivos significativamente maior do primeiro teste.^{35,37-40}

A relação custo-benefício da utilização do T-Spot.TB vem sendo frequentemente colocada em discussão. Diel et al.⁴¹ realizaram, na Alemanha, um estudo para avaliar o custo-benefício da triagem para ITBL, comparando resultados do PPD e do T-Spot.TB em contatos intradomiciliares de pacientes com tuberculose. Os autores demonstraram que o PPD apresentava uma boa relação custo-benefício nos contatos ocorridos até 20 anos, seguidos da realiza-

ção do T-Spot quando PPD era positivo. No entanto, quando realizada a média, a estratégia que apresentou menor custo foi a realização isolada do T-Spot. Para o cálculo, levou-se em consideração a utilização desnecessária da isoniazida (nos casos de PPD falsos positivos, que poderiam ser comprovados pelo T-Spot.TB) e a progressão para tuberculose nos grupos cuja ITBL não foi diagnosticada pelo PPD. No caso de países com alta incidência de tuberculose, a relação custo-benefício só foi interessante para confirmar resultado positivo de PPD em indivíduos com alto risco de infecção tuberculosa.⁴²

CONCLUSÃO

A gravidade e as características de apresentação da psoríase exercem um forte impacto sobre a qualidade de vida dos indivíduos acometidos e em seus familiares, fato que é agravado pelo caráter crônico da doença e pelas repercussões resultantes do seu agravamento, além da alta incidência de comorbidades. A utilização de drogas anti-TNF no controle de casos graves ou não responsivos a outros tratamentos tem seu valor consagrado pela literatura mundial e recomendado pelo Consenso Brasileiro de Psoríase (2009). Paralelamente, é conhecido o eminente risco de desenvolvimento de tuberculose em pacientes em uso de anti-TNF, fato que tem limitado sua utilização pelos dermatologistas, mesmo nos casos cuja avaliação criteriosa aponta para a necessidade do seu uso.

A identificação legítima dos casos de ITBL é uma recomendação preliminar, antecedendo a administração de tratamentos com drogas anti-TNF. Ainda assim, os recursos disponíveis para diagnóstico de ITBL são falhos, o que dificulta a exclusão dessa condição. Diante do exposto, uma nova ferramenta diagnóstica, com valor consagrado pela literatura mundial, é apresentada com a proposta de oferecer maior fidedignidade à investigação de ITBL em pacientes com psoríase, o teste T-Spot.TB. □

REFERÊNCIAS

- Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de Psoríase. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2009. 116p.
- Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol*. 2005;141:1537-41.
- Frasure-Smith N, Koszycki D, Swenson JR, Baker B, van Zyl LT, Laliberté MA, et al. Design and rationale for a randomized, controlled trial of interpersonal psychotherapy and citalopram for depression in coronary artery disease (CRE ATE). *Psychosom Med*. 2006;68:87-93.
- Bass JB Jr. How good is the tuberculin skin test? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24:797-8.
- Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, Ochsendorf FR, Zollner TM, Thaci D, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol*. 2007;156:271-6.
- Nestle F, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361:496-509.
- Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in patients with psoriasis. *Am J Med*. 2009;122:1150,1159.
- Das SK, Elbein SC. The search for type 2 diabetes susceptibility loci: the Diel R, Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay testing for the treatment of latent tuberculosis. *Eur Respir J*. 2007;30:321-2.
- Valencia X, Stephens G, Goldbach-Mansky R, Wilson M, Shevach EM, Lipsky PE. TNF downmodulates the function of human CD4+CD25hi T-regulatory cells. *Blood*. 2006;108:253-261.
- Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Therap*. 2008;117:244-279.
- Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Emery P, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(Suppl. 3):iii2-15.
- Keane J. TNF-Blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatol*. 2005;44:714-720.
- Bongartz T, Warren FC, Mines D, Matteson EL, Abrams KR, Sutton AJ. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1177-1183.
- Iliopoulos A, Psathakis K, Aslanidis S, Skagias L, Sfikakis PP. Tuberculosis and granuloma formation in patients receiving anti-TNF therapy. *Int Tuberc Lung Dis*. 2006;10:588-90.
- Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1261-65.
- Ponchel F, Morgan AW, Bingham SJ, Quinn M, Buch M, Verburg RJ, et al. Dysregulated lymphocyte proliferation and differentiation in patients with rheumatoid arthritis. *Blood*. 2002;100:4550-6.
- Bay ML, Lehrer A, Bressanelli A, Morini J, Bottasso O, Stanford J. Psoriasis patients have T-cells with reduced responsiveness to common mycobacterial antigens. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1998;21:65-70.
- Silva LCR, Silveira GG, Arnone M, Romiti R, Geluk A, Franken KC, et al. Decrease in Mycobacterium tuberculosis specific immune responses in patients with untreated psoriasis living in a tuberculosis endemic area. *Arch Dermatol Res*. 2010;302:255-62. Epub 2009 Jul 16.
- Fortaleza GTM, Brito MFM, Santos JB, Figueredo AR, Gomes P. Tuberculose esplênica durante tratamento com infliximabe. *An Bras Dermatol*. 2009;84:420-4.
- Lindholm L, Magnusson BL, Mobacken H. Depressed non-specific lymphocyte reactivity in psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 1978;263:121-5.
- Mease PJ, Signorovitch J, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, Bao Y, Mulani PM. Impact of adalimumab on symptoms of psoriatic arthritis in patients with moderate to severe psoriasis: a pooled analysis of randomized clinical trials. *Dermatology*. 2010;220:1-7.
- Eriksen KW, Lovato P, Skov L, Krejsgaard T, Kaltoft K, Geisler C, et al. Increased sensitivity to interferon-alpha in psoriatic T cells. *Invest Dermatol*. 2005;125:936-44.
- Komine M, Karakawa M, Takekoshi T, Sakurai N, Minatani Y, Mitsui H, et al. Early inflammatory changes in the "perilesional skin" of psoriatic plaques: is there interaction between dendritic cells and keratinocytes? *J Invest Dermatol*. 2007;127:1915-22.
- Tsiouri G, Gaitanis G, Kiorpelidou D, Dionysiou A, Efthymiou A, Daskalopoulos G, et al. Tuberculin skin test overestimates tuberculosis hypersensitivity in adult patients with psoriasis. *Dermatology*. 2009;219:119-25.
- Storla DG, Kristiansen I, Oftung F, Korsvold GE, Gaupset M, Gran G, et al. Use for interferon gamma-based to diagnose tuberculosis infection in health care workers after short term exposure. *BMC Infect Dis*. 2009;9:60-67.
- Pai M, Gokhale K, Joshi R, Dogra S, Kalantri S, Mendiratta DK, et al. Mycobacterium tuberculosis Infection in Health Care Workers in Rural India: Comparison of a Whole-Blood Interferon [gamma] Assay With Tuberculin Skin Testing. *JAMA*. 2005;293:2746-55.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Guideline no. 33. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2003. Copyright © 2003-2009. Available from: www.nice.org.uk/CG. 2006.
- Pai M, Riley LW, Colford JM. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis Londres*. 2004;4:761-76.
- Ferrara G, Losi M, D'Amico R, Roversi P, Piro R, Meacci M, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study. *Lancet*. 2006;367:1328-34.
- Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*. 2000;356:1099-1104.
- Lalvani A. Spotting latent infection: the path to better tuberculosis control. *Thorax*. 2003;58:916-918.
- Barnes PF. Diagnosis latent tuberculosis infection: turning glitter to gold. *Am J Resp Crit Care Med*. 2004;170:5-6.
- Whalen CC. Diagnosis of latent tuberculosis infection. Measure for measure. *JAMA*. 2005;293:2785-7.
- Kang YA, Lee HW, Yoon HI, Cho B, Han SK, Shim YS, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon. *JAMA*. 2005;293:2756-61.
- Chapman AL, Munkanta M, Wilkinson KA, Pathan AA, Ewer K, Ayles H, et al. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of Mycobacterium tuberculosis-specific T-cells. *AIDS*. 2002;16:2285-93.
- Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med Philadelphia*. 2007;146:340-54.
- Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, Deeks J, Pathan AA, Lalvani A. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet Londres*. 2004;364:2196-2203.
- Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, Westh H, Mathiesen LR, Ravn P. Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the M. Tuberculosis Specific Interferon Gamma test. *Respir Res*. 2006;7:56.
- Passalent L, Khan K, Richardson R, Dedier H, Gardam M. Detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: a head-to-head comparison of the T-SPOT.TB test, tuberculin skin test, and the expert physician panel. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;2:68-73.
- Piana F, Codecasa LR, Cavallerio P, Ferrarese M, Migliori GB, Barbarano L, et al. Use of a T-cell-based test for detection of tuberculosis infection among immunocompromised patients. *Eur Respir J*. 2006;28:31-34.
- Diel R, Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay testing for the treatment of latent tuberculosis. *Eur Respir J*. 2007;30:321-32.
- Oxalade O, Schwartzman K, Menzies D. Interferon-gamma release assays and TB screening in high-income countries: a cost-effectiveness analysis. *Intern J Tuberc Lung Dis Paris*. 2007;11:16-26.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Emerson Vasconcelos de Andrade Lima
Praça Professor Fleming, 35/1.201 – Jaqueira
52050-180 Recife - PE
E-mail: emersonderma@terra.com.br

Como citar este artigo/How to cite this article: Lima EA, Lima MA, Duarte A, Marques C, Benard G, Lorena V, Gomes Y. Investigação de infecção tuberculosa latente em pacientes com psoríase candidatos ao uso de drogas imunobiológicas. *An Bras Dermatol*. 2011;86(4):716-24.