

# Abordagem Diagnóstica da Tuberculose Latente na Artrite Reumatóide

## *Latent Tuberculosis Diagnosis in Rheumatoid Arthritis*

Cláudia Diniz Lopes Marques<sup>(1)</sup>, Angela Luzia Branco Pinto Duarte<sup>(2)</sup>, Fernando de Souza Cavalcanti<sup>(3)</sup>, Eduardo Maia Freese de Carvalho<sup>(4)</sup>, Yara de Miranda Gomes<sup>(4)</sup>

### RESUMO

Apesar de terem revolucionado a prática reumatológica, o uso dos inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNFs) no tratamento da artrite reumatóide (AR) fez surgir um problema considerado solucionado em muitos países desenvolvidos: o risco elevado de reativação de infecção tuberculosa latente (ITBL). Desse modo, a identificação de casos de ITBL passou a ser obrigatória antes do início da terapêutica com anti-TNF. O teste cutâneo da tuberculina (PPD) não é um teste de *screening* ideal nesse grupo de pacientes em virtude de sua baixa especificidade, sua reação cruzada com antígenos vacinais e de outras micobactérias ambientais e, principalmente, por conta da incapacidade de o paciente com AR produzir uma resposta adequada ocasionada por uma anormalidade na responsividade das células T, característica da doença. Ensaios com base na detecção da produção de IFN $\gamma$  *in vitro* por células mononucleares periféricas estimuladas por antígenos específicos (ESAT-6 e CFP-10), que não são encontrados na vacina BCG nem em outras micobactérias ambientais, parecem ser mais acurados que o PPD na detecção de ITBL em virtude de maior especificidade, melhor correlação com medidas indiretas de exposição ao *Mycobacterium tuberculosis* e menor reação cruzada com a vacinação por BCG e infecções por outras micobactérias.

**Palavras-chave:** artrite reumatóide, tuberculose, anti-TNF.

### INTRODUÇÃO

O surgimento, na década de 1990, dos inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNFs) para tratamento da artrite reumatóide (AR) revolucionou a prática reumatológica por permitir um controle da doença mais adequado nos casos refratários ao tratamento com os DMARDs (*disease-modifying antirheumatic drugs*) convencionais, e conseqüentemente, pela grande melhora da qualidade de

### ABSTRACT

Despite representing a major advance in rheumatology practice, the use of tumor necrosis factor blockade (anti-TNFs) in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) has given rise to a problem that was considered solved in many developed countries, i.e. the heightened risk of reactivation of latent tuberculosis infection (LTBI). The identification of cases of LTBI has thus been made obligatory prior to starting any anti-TNF treatment. The cutaneous tuberculin test (PPD) is not the ideal screening test for this group of patients. Low specificity, cross-reactivity with vaccine antigens and other exogenous microorganisms coupled to a defect in the cell-mediated component of the immunological response account for the inadequacy of PPD as a screening tool in this subset of patients. Assays using the detection of *in vitro* IFN $\gamma$  production by peripheral blood mononuclear cells stimulated by specific antigens (ESAT-6 and CFP-10), which are found neither in the BCG vaccine nor in other micro-organisms in the environment should perform better than the PPD, owing to a presumed higher specificity as well as to correlation with indirect measures of exposure to *Mycobacterium tuberculosis* besides decreased cross-reactivity determined by prior BCG vaccination and/or other infections.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, tuberculosis, anti-TNF.

vida desses pacientes. No entanto, o uso dos anti-TNFs fez surgir um problema, considerado resolvido em muitos países desenvolvidos: o risco elevado de reativação de infecção tuberculosa latente (ITBL)<sup>(1)</sup>. A presença do TNF é crítica na prevenção do estabelecimento do *Mycobacterium tuberculosis* e na preservação da tuberculose em sua forma latente, mantendo a integridade do granuloma<sup>(2)</sup>. Desse modo, o bloqueio dessa citocina com a terapêutica anti-

Recebido em 27/03/07. Aprovado, após revisão, em 19/09/07. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

1. Doutoranda em Saúde Pública do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães – Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e mestra em Medicina Interna.

2. Professora titular de Reumatologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

3. Professor adjunto de Reumatologia da UFPE.

4. Pesquisador(a) do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães – Fiocruz.

Endereço para correspondência: Cláudia Diniz Lopes Marques, Hospital das Clínicas (UFPE), Av. Prof. Moraes Rego, s/n, sala 133, Recife, PE, CEP 50670-420, e-mail: claudiadlmarques@terra.com.br

TNF favorece o aparecimento de infecção ativa nos casos em que ela permanecia latente<sup>(3)</sup>.

Uma revisão recente sobre a incidência de infecções granulomatosas após tratamento com as drogas biológicas, relatadas à U.S. Food and Drug Administration (FDA), de setembro de 1998 a setembro de 2002, evidenciou uma taxa que variou de 74 a 197 por 100.000 pacientes tratados, dependendo da droga utilizada<sup>(4)</sup>. Existem evidências substanciais que o risco de reativação de tuberculose (TB) aumenta de cinco a dez vezes após o uso dos anti-TNFs quando comparados com outros tratamentos na mesma população<sup>(4,5,6)</sup>.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que mais de um terço da população do planeta está infectada com o *M. tuberculosis*. Esse enorme reservatório de indivíduos infectados tem sido a maior barreira na tentativa de um controle global da TB, além do fato de que, essas formas latentes de infecção podem, durante o tratamento com anti-TNF, transformar-se em infecção ativa<sup>(7,8)</sup>.

Em 2000, ocorreram 8,3 milhões de novos casos e 1,8 milhão de óbitos em virtude de TB, tornando-a a segunda maior causa de morte em decorrência de um agente infeccioso identificado, só perdendo para a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)<sup>(9,10)</sup>.

Um diagnóstico rápido e acurado para TB ativa é o elemento mais importante para o controle da doença. O padrão-ouro no diagnóstico ainda é o exame clínico, combinado com o exame microscópico direto do escarro e a cultura da bactéria. A cultura do *M. tuberculosis* pode demorar cerca de oito semanas para demonstrar crescimento, e em 10% a 20% dos casos, o bacilo não cresce adequadamente. Assim, o diagnóstico deve ser feito com base em achados clínicos e alterações radiológicas, o que leva a um atraso na confirmação de casos de suspeita de TB. Além disso, não é possível a detecção precoce de uma infecção subclínica utilizando essa forma de abordagem, uma vez que para o diagnóstico é necessário o aparecimento de sintomas clínicos<sup>(11)</sup>.

Quanto à TB latente, é possível a realização de testes para seu diagnóstico precoce antes do aparecimento de sintomas. O tratamento de formas latentes de infecção tuberculosa (quimioprofilaxia) é, portanto, parte fundamental da estratégia de controle da doença. Esse deve ser realizado especialmente quando diante de dois grupos de pacientes: recentemente infectados (contato com pessoas que apresentam infecção tuberculosa) e pessoas que apresentem risco de desenvolver a doença após contato com o *M. tuberculosis* em virtude de determinadas condições clí-

nicas, incluindo doenças auto-imunes e infecção pelo vírus HIV<sup>(12)</sup>. No Brasil, de acordo com o II Consenso Brasileiro de Tuberculose, publicado em 2004<sup>(13)</sup>, a quimioprofilaxia com isoniazida deve ser realizada nos seguintes grupos de pacientes durante seis meses:

- a. Recém-nascidos co-habitantes de um foco de TB ativa;
- b. Crianças menores de 15 anos, contactante de TB ativa, com PPD  $\geq 10$  mm nos não-vacinados com bacilo de Calmette-Guérin (BCG) ou com PPD  $\geq 15$  mm nos vacinados;
- c. Indivíduos com viragem tuberculínica recente (acima de 10 mm, nos últimos 12 meses);
- d. População indígena, contactante de TB ativa, com PPD reator forte, independentemente da idade e do estado vacinal, sem sinais de doença ativa;
- e. Imunodeprimidos por uso de drogas ou por doença imunossupressora;
- f. Contactantes intradomiciliares de caso de TB ativa, sob criteriosa avaliação médica;
- g. Reatores fortes à tuberculina, sem sinais de doença ativa, mas portadores de condições clínicas que favoreçam a infecção: alcoolismo, diabetes melito insulino-dependente, nefropatia crônica, silicose, sarcoidose, linfoma, uso prolongado de corticosteroide em dose de imunossupressão, quimioterapia antineoplásica, radiografia de tórax compatível à TB inativa, sem história de quimioprofilaxia;
- h. Indivíduos infectados pelo vírus HIV, com PPD  $\geq 5$  mm.

O tratamento das formas latentes reduz a incidência da doença ativa em 75%, diminuindo assim sua morbimortalidade<sup>(8)</sup>.

O teste cutâneo da tuberculina com preparação padrão de proteína derivada purificada (PPD) utilizado desde 1930 para determinar o risco de infecção pelo *M. tuberculosis* contém uma mistura de antígenos que induz a uma reação de hipersensibilidade tardia. Apesar de suas conhecidas limitações na sensibilidade e na especificidade, continua sendo utilizado como critério *standard* para o diagnóstico de ITBL<sup>(14)</sup>. Na prática, a realização deste como *screening* para TB é um tanto desanimadora em virtude de sua baixa especificidade, uma vez que a vacinação recente com BCG e a exposição a outras micobactérias produzem uma resposta imunológica celular similar àquela induzida pela infecção pelo *M. tuberculosis*<sup>(13)</sup>.

O tamanho da reação ao PPD é usado para classificar os indivíduos de acordo com a probabilidade de ter ou não a infecção. Dentre suas limitações, podemos citar o fato de que, por ser mensurado em uma escala contínua, não tem o valor inerente de indicar a presença ou a ausência de infecção. Deste modo, foram estabelecidos critérios usando um ponto de corte, acima do qual o PPD é considerado positivo (ou seja, indica a presença de ITBL)<sup>(13,15)</sup>.

O resultado, registrado em milímetros, classifica-se como:

- 0 mm a 4 mm – não reator: indivíduo não infectado pelo *M. tuberculosis* ou com hipersensibilidade reduzida;
- 5 mm a 9 mm – reator fraco: indivíduo vacinado com BCG ou infectado pelo *M. tuberculosis* ou por outras micobactérias;
- 10 mm ou mais – reator forte: indivíduo infectado pelo *M. tuberculosis*, que pode estar doente ou não, e indivíduos vacinados com BCG nos últimos dois anos.

Algumas circunstâncias podem interferir no resultado da prova tuberculínica, por exemplo: doenças imunossupressoras como sarcoidose, síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), neoplasias e doenças linfoproliferativas; tratamentos com corticosteróides e drogas imunodepressoras; gravidez; crianças abaixo de dois anos e idosos acima de 65 anos. Nos indivíduos infectados pelo vírus HIV, considera-se reator aquele que apresenta endurecimento de 5 mm ou mais e não reator aquele com endurecimento entre 0 e 4 mm. Nos indivíduos vacinados com BCG, sobretudo entre aqueles imunizados há até dois anos, a prova tuberculínica deve ser interpretada com cautela porque, em geral, apresenta reações de tamanho médio podendo alcançar 10 mm ou mais<sup>(13)</sup>. Além disso, a variabilidade de leitura inter e intra-observador, a necessidade de pessoal treinado para a leitura e do retorno do paciente para a leitura da enduração torna ainda mais complicada sua utilização como teste de triagem<sup>(16)</sup>.

## DIAGNÓSTICO DA ITBL ANTES DO INÍCIO DA TERAPIA COM INIBIDORES DE TNF

Decorrente do aumento da incidência e da severidade de infecções tuberculosas após o início do uso dos anti-TNFs no tratamento da AR, a identificação de casos de ITBL passou a ser obrigatória antes do início da terapêutica<sup>(6,17,18)</sup>. As orientações brasileiras para diagnóstico da ITBL ou

doença ativa orientam que na avaliação antes do início do tratamento com anti-TNF deve ser incluída história clínica completa, com tratamento ou quimioprofilaxia anteriores ou contato intradomiciliar ou institucional com TB, radiografia de tórax e realização do PPD. A radiografia de tórax é considerada suspeita quando apresenta imagem sugestiva de tuberculose ativa ou de complexo primário. O PPD é considerado positivo quando apresenta valor acima de 5 mm. A utilização desse ponto de corte em vez de 10 mm para exames positivos minimiza a interferência da AR e do tratamento imunossupressor sobre a hipersensibilidade<sup>(18)</sup>.

Após a adoção de medidas para identificação dos casos de ITBL e a realização da quimioprofilaxia com isoniazida nos casos identificados – PPD reator ( $\geq 5$  mm), independentemente do raio X de tórax ou PPD não-reator ( $< 5$  mm), porém com passado de tuberculose, quimioprofilaxia prévia ou raio X de tórax compatível com sinais de seqüela de TB –, a incidência de infecção tuberculosa ativa diminuiu significativamente durante o tratamento com anti-TNF<sup>(6,16,18,19,20)</sup>.

Um grande complicador para o diagnóstico prévio de ITBL nos portadores de AR é a anormalidade da função celular imune<sup>(21)</sup> observada nesses doentes. Existe uma diminuição da responsividade de células mononucleares periféricas, o que acarreta prejuízo para hipersensibilidade cutânea tardia e para o reconhecimento de antígenos, como é o caso do PPD<sup>(21,22,23)</sup>. Não se sabe exatamente o mecanismo para essa alteração, mas já foi demonstrado que esta pode ser ocasionada pela deficiência da produção de IL-2<sup>(24)</sup> ou exposição crônica ao TNF<sup>(22)</sup>. Um trabalho recente demonstrou que o número de células T CD4<sup>+</sup> está diretamente relacionado com a magnitude da resposta ao PPD<sup>(25)</sup>. As células T regulatórias (TReg) (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>), que tem papel fundamental na prevenção da auto-imunidade, apresentam diminuição em número e função na AR<sup>(26)</sup>.

O teste de Mantoux avalia *in vivo* a resposta celular imune contra a proteína purificada derivada do *M. tuberculosis*, resultando uma reação clássica de hipersensibilidade cutânea tardia, dependente da migração de células T CD4<sup>+</sup> produtoras de INF $\gamma$  para o local da injeção do antígeno. Pacientes com AR apresentariam uma incapacidade de produção de resposta adequada ao PPD, mesmo em indivíduos infectados pelo *M. tuberculosis*, tornando o teste inapropriado para o reconhecimento das formas latentes nesses pacientes<sup>(24)</sup>. Algumas autoridades recomendam inclusive que pacientes com AR e PPD negativo, mas que tenham grande risco clínico ou epidemiológico para infecção tuberculosa, sejam

empiricamente tratados para ITBL antes do início da terapia com uma droga biológica<sup>(14)</sup>.

Em um estudo desenvolvido no Peru<sup>(27)</sup>, onde a TB é endêmica, o PPD foi realizado em um grupo de pacientes com AR e num outro, de voluntários imunocompetentes, pareados por sexo e idade. Foi considerado positivo um resultado maior ou igual a 5 mm no grupo AR e maior ou igual a 10 mm no grupo imunocompetente. Um resultado menor do que 5 mm após 72 horas foi considerado negativo, nos dois grupos. Foi identificada uma positividade de 71% do PPD no grupo imunocompetente contra 29% no grupo com AR. Todos os pacientes do grupo AR utilizavam doses menores que 7,5 mg/dia de corticosteroide, o que reconhecidamente não suprime a hipersensibilidade cutânea tardia. Essa discrepância de resultados foi associada à anormalidade da imunidade celular da AR.

Em outro estudo realizado na Turquia, área onde a prevalência de TB é relativamente elevada, foi observada uma baixa positividade do PPD (29,8%) quando comparada com pacientes portadores de espondilite anquilosante (65,9%), artrite gotosa (68,8%) e osteoartrite (63%)<sup>(28)</sup>.

Provenzano *et al.*<sup>(17)</sup> avaliaram 69 pacientes italianos portadores de doença inflamatória articular crônica, que se submetiam ao tratamento com anti-TNF. Durante o *screening* para ITBL foram encontrados 2,9% de pacientes com história prévia de TB tratada, 8,7% de PPD positivo e alterações radiográficas compatíveis com seqüela de TB em 20,3%, demonstrando falha do PPD em identificar todos os pacientes portadores de ITBL, tornando a prática da realização da radiografia de tórax obrigatória.

## NOVOS TESTES PARA IDENTIFICAÇÃO DE ITBL

O desenvolvimento de testes alternativos para identificação de ITBL tem sido alvo de inúmeras pesquisas. Um teste para ITBL ideal deveria ter alta sensibilidade em todas as populações de risco, bem como alta especificidade, independentemente da vacinação anterior com BCG ou infecção por outras micobactérias, deveria ser seguro, estável ao longo do tempo, ter critérios objetivos para a positividade, ser barato e de fácil realização<sup>(8)</sup>.

Uma nova geração de testes está sendo desenvolvida objetivando atingir essas características ideais. A identificação de regiões do genoma do *M. tuberculosis* que estão ausentes no BCG e em outras micobactérias ambientais permitiu a oportunidade do desenvolvimento dessas novas ferramentas diagnósticas. A região de diferença 1 (RD1), presente em

várias espécies de micobactérias, é deletada primariamente durante a transformação do *Mycobacterium bovis* para BCG, e conseqüentemente os genes decodificados por ela. A RD1 compreende os genes Rv3871 a Rv3879c, o que inclui os genes para o 6 kDa alvo antigênico precocemente-secretado (*early-secreted antigenic target* – ESAT-6) e a proteína homóloga L45 – cultura filtrada de proteína 10 (CFP-10). As duas proteínas codificadas por essas regiões, ESAT-6 e CFP-10, são utilizadas como antígenos específicos em virtude de sua ausência na vacina BCG e em outras micobactérias. Estes induzem uma forte resposta imune das células T em modelos experimentais, levando à produção de interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), o qual é quantificado pelo teste<sup>(8,11,16,29,30)</sup>.

Evidências sugerem que os ensaios com base na detecção de IFN- $\gamma$  têm um melhor desempenho que o PPD pelos seguintes motivos: alta especificidade, melhor correlação com medidas indiretas de exposição ao *M. tuberculosis* e menor reação cruzada com a vacinação por BCG e infecções por outras micobactérias<sup>(11,31,32)</sup>.

As primeiras versões destes testes (QuantiFeron-TB® – Cellestis Limited, Carnegie, Austrália), aprovadas pela FDA em 2001, utilizavam o PPD como um antígeno estimulador, o que levava aos mesmos problemas de especificidade vistos nos testes cutâneos. Por isso, este ensaio foi substituído por outro, o Quantiferon-TB-Gold®, que usa ESAT-6 e CFP-10 no lugar do PPD. O Quantiferon-TB-Gold® utiliza sangue total e quantifica a presença do IFN- $\gamma$  por meio da técnica de ELISA (*Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay*). Após 16 horas a 24 horas de incubação, a quantidade de IFN- $\gamma$  secretada pelos monócitos em resposta à estimulação com esses antígenos é mensurada<sup>(16)</sup>. O teste apresenta elevada especificidade (acima de 98%, contra 35,4% do PPD, usando um ponto de corte de 10 mm) em indivíduos saudáveis vacinados com BCG<sup>(33)</sup>.

Estudo realizado na Coréia em voluntários sadios demonstrou uma baixa correlação entre o Quantiferon-TB-Gold® (15% de positividade) e o PPD (58% de positividade, para um ponto de corte de 10 mm), o que não acontece em países onde a TB não é endêmica<sup>(34)</sup>. A concordância em países industrializados pode variar de 89% a 94%<sup>(35,36)</sup>.

Existem duas explicações para essa discordância. Uma seria com base no número de resultados falso-positivos do PPD, ocasionado principalmente pela vacinação com BCG e pela infecção por micobactérias ambientais. Outra, com base no número de resultados falso-negativos com o Quantiferon®, que pode subestimar a presença de ITBL, uma vez que os antígenos utilizados na técnica não são responsáveis

pela antigenicidade completa do *M. tuberculosis*<sup>(34)</sup>, constituindo um possível problema em áreas endêmicas.

O T SPOT-TB (Oxford Immunotec, Oxford, Inglaterra) usa um ensaio de ELISPOT (*Enzyme-Linked-Immunospot Assay*) utilizando células mononucleares periféricas produtoras de IFN- $\gamma$  em resposta à estimulação com ESAT-6 e CFP-10<sup>(8)</sup>.

Numerosos estudos têm sido realizados para determinar as características operacionais do T SPOT-TB no diagnóstico de ITBL, porém a ausência de um padrão-ouro nesses casos limita a qualidade dos estudos<sup>(8)</sup>. Para contornar esse problema, podem ser utilizadas duas formas diferentes de abordagens. Em uma, os resultados do novo teste são comparados diretamente com os do PPD, sendo em seguida calculado o nível de concordância. Essa forma de avaliação é útil, pois se pode comparar o desempenho do novo teste, com um já bastante conhecido, como o PPD<sup>(16)</sup>. Outra forma de abordagem é aquela em que é construído um instrumento de validade com base em critérios, por exemplo, características clínicas ou epidemiológicas, nas quais é possível correlacioná-las com o risco de se desenvolver a ITBL e a resultado do novo teste<sup>(37)</sup>.

O 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 foi de 96%, significativamente mais elevada do que a do PPD, que foi de 69%<sup>(32)</sup>. Diferentemente do que ocorre com o PPD, o ELISPOT não é susceptível a falsos-negativos em casos de infecção ativa, bem como mantém alta sensibilidade em pacientes HIV-positivos infectados pelo *M. tuberculosis*<sup>(38)</sup>.

Meier *et al.*<sup>(29)</sup> estudaram 92 pacientes alemães, com TB suspeita ou confirmada, comparando o T SPOT-TB com métodos diagnósticos convencionais. A sensibilidade do teste foi de 97,2% (positivo em 70 de 72 pacientes com TB ativa, pulmonar ou extrapulmonar). O PPD foi realizado em 45 destes pacientes, e somente 89% deles tiveram resultados positivos *versus* 100% do T SPOT-TB ( $p = 0,056$ ). Dentre os 12 pacientes onde a infecção tuberculosa foi descartada, o T SPOT-TB foi negativo em 11 (92%), permitindo a rápida exclusão da infecção.

Tanto o Quantiferon-TB-Gold<sup>®</sup> quanto o ELISPOT-TB já estão aprovados na Europa, e de acordo com o National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), podem ser utilizados da seguinte forma<sup>(39)</sup>:

- realizar o teste de Mantoux;
- nos casos em que o resultado for positivo, realizar o teste imunológico com base na detecção do IFN- $\gamma$ ;

- se o teste for inconclusivo, encaminhar a um especialista em TB, para avaliação de ITBL.

O Quantiferon-TB-Gold<sup>®</sup> está aprovado também nos Estados Unidos, e o Center for Disease Control (CDC) recomenda que ele pode ser usado em todas as circunstâncias em que o PPD é atualmente utilizado, incluindo a investigação de contactantes de TB ativa, devendo ser utilizado em substituição e não em adição ao teste de Mantoux<sup>(40)</sup>.

Apesar da aparente maior sensibilidade do ELISPOT e maior especificidade do Quantiferon, mais estudos são necessários antes que possam ser considerados superiores ao PPD no diagnóstico da ITBL em todas as situações clínicas. A escolha da melhor técnica dependerá do contexto clínico. Assim como o PPD, o resultado desses novos testes devem ser interpretados com cautela, levando-se sempre em consideração o estado epidemiológico da tuberculose na região estudada e as condições imunológicas individuais, que podem diminuir a resposta de ambos os testes<sup>(41)</sup>.

Até o presente momento só existe um trabalho publicado avaliando o desempenho do teste para detecção de IFN- $\gamma$  em pacientes com AR. Takahashi *et al.*<sup>(42)</sup> utilizaram o Quantiferon-TB Gold<sup>®</sup> para o diagnóstico de ITBL, comparando com PPD, radiografia de tórax e história clínica, previamente e durante o uso de infliximabe. A taxa de concordância entre o Quantiferon<sup>®</sup> e os métodos tradicionais foi de 64,3%, sugerindo que o método é capaz de detectar ITBL em pacientes com AR não identificados por outros métodos, aumentando a segurança quando da utilização de um inibidor de TNF<sup>(42)</sup>. Somente o teste do Quantiferon<sup>®</sup> foi capaz de identificar ITBL em dois pacientes. Por outro lado, esse teste foi negativo em três de cinco pacientes diagnosticados como ITBL pelos métodos convencionais<sup>(42)</sup>.

A infecção tuberculosa ativa é uma séria possibilidade durante o tratamento com todos os anti-TNFs, principalmente em nosso país, área considerada endêmica para a doença. Importante lembrar que a forma de aparecimento da tuberculose nesses casos tende a ser extrapulmonar, grave e disseminada, o que confere maior morbidade e maior dificuldade diagnóstica. A implementação de estratégias para identificação de TB latente, principalmente na população de risco, pode diminuir o impacto da infecção tuberculosa nesses pacientes e a utilização de testes com base na produção de IFN- $\gamma$  estimulada pelos antígenos específicos do *M. tuberculosis* ESAT-6 e CFP-10 pode ser de grande utilidade para detecção de ITBL em nossa população.

## REFERÊNCIAS

1. Keane J: TNF-Blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology* 44: 714-20, 2005.
2. Stenger S: Immunological control of tuberculosis: role of tumor necrosis factor and more. *Ann Rheum Dis* 64: iv24-iv28, 2005.
3. Tufariello JM, Chan J, Flynn JL: Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. *Lancet Infect Dis* 3: 578-90, 2003.
4. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO: Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 38: 1261-5, 2004.
5. 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* 48: 2122-7, 2003.
6. Ormerod LP, Milburn HJ, Gillespie S, Ledingham J, Rampton D: BTS recommendations for assessing risk and managing *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in patients due to start anti-TNF $\alpha$  treatment. *Thorax* 60: 800-5, 2005.
7. Pai M: Alternatives to the tuberculin skin test: interferon- $\gamma$  assays in the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Indian J Med Micro* 23(3): 151-8, 2005.
8. Whalen CC: Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection. Measure for Measure. *JAMA* 293: 2785-7, 2005.
9. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al.: The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 163: 1009-21, 2003.
10. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, et al.: Tuberculosis. *Lancet* 362: 887-9, 2003.
11. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM: Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 23: 1099-104, 2000.
12. Blumberg HM, Leonard MK, Jasmer RM: Update on the Treatment of Tuberculosis and Latent Tuberculosis Infection. *JAMA* 293: 2776-84, 2005.
13. Silva Jr JB: Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. *J Bras Pneumol* 30: S57-S85, 2004.
14. Furin JJ, Johnson JL: Recent advances in the diagnosis and management of tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 11: 189-94, 2005.
15. CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 49: 1-5, 2000.
16. Pai M, Gockhal EK, Joshi R, 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* 293: 2746-55, 2005.
17. Provenzano G, Ferrante MC, Simon G: TB screening and anti-TNF  $\alpha$  treatment. *Thorax* 60: 612-5, 2005.
18. Mangini C, Melo FAF: Artrite reumatóide, terapia imunossupressora e tuberculose. *Rev Bras Reumatol* 43: XI-XV, 2003.
19. Cush JJ, Matteson EL: Hotline 2001 FDA Advisory Committee Review Safety of TNF Inhibitors. Disponível em: <http://www.rheumatology.org/publications/hotline/0901tnf.asp>. Acessado em: 2/11/2005.
20. Mariette X, Salmon D, and group ratio: French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blockers. *Ann Rheum Dis* 62: 791, 2003.
21. Panayi G, Corrigal V, Pitzalis C: Pathogenesis of rheumatoid arthritis. The role of cells and others beasts. *Rheum Dis Clin North Am* 161: 221-47, 2001.
22. Corrigal VM, Garyfallos A, Panayi GS: The relative proportions of secreted interleukin-2 and interleukin-10 determine the magnitude of rheumatoid arthritis T-cell proliferations to the recall antigen tuberculin purified protein derivative. *Rheumatology* 38: 1203-7, 1999.
23. Emery P, Panayi G, Symmons D, Brown G: Mechanisms of depressed delayed-type hypersensitivity in rheumatoid arthritis: the role of protein energy malnutrition. *Ann Rheum Dis* 43: 430-4, 1984.
24. Kingsley GH, Pitzalis C, Panay GS: Abnormal lymphocyte reactivity to self-major histocompatibility antigens in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 14: 667-73, 1987.
25. Martins MVBS, Lima MCBS, Dupprenc, et al.: The level of PPD-specific INF- $\gamma$ -producing CD4<sup>+</sup> T cells in the blood predicts the in vivo response to PPD. *Tuberculosis* 87: 202-11, 2007.
26. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, et al.: Compromised Function of Regulatory T Cells in Rheumatoid Arthritis and Reversal by Anti-TNF- $\alpha$  Therapy. *JEM* 200: 277-85, 2004.
27. Ponce de León D, Acevedo-Vásquez E, Sánchez-Torres A, et al.: Attenuated response to purified protein derivate in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis* 64: 1360-1, 2005.
28. Köker IH, Pamuk ÖN, Karlikaya C, Tunçbilek N, Çakir 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* 25: 54-9, 2007.
29. Meier T, Eulenbruch HP, Wrighton-Smith P, Enders G, Regnath T: Sensitivity of a new commercial enzyme-linked immunospot assay (T SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 24: 529-36, 2005.
30. Pittius NCG, Gamielien J, Hide W, et al.: The ESAT-6 gene cluster of *Mycobacterium tuberculosis* and other high G+C Gram-positive bacteria. *Genome Biology* 2, RESEARCH0044, 2001. Epub 2001 Sep 19.
31. Barnes PF: Diagnosis latent tuberculosis infection: turning glitter to gold. *Am J Resp Crit Care Med* 170: 5-6, 2004.
32. Lalvani A: Spotting latent infection: the path to better tuberculosis control. *Thorax* 58: 916-8, 2003.
33. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al.: Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 59-64, 2004.
34. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, et al.: Discrepancy Between the Tuberculin Skin Test and the Whole-Blood Interferon- $\gamma$  Assay for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in an Intermediate Tuberculosis-Burden Country. *JAMA* 293: 2756-61, 2005.
35. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, et al.: Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 361: 1168-73, 2005.

36. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P: Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 65-9, 2004.
37. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, et al.: Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon. *JAMA* 293: 2756-61, 2005.
38. Chapman AL, Munkanta M., Wilkinson KA, et al.: Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T-cells. *AIDS* 16: 2285-93, 2002.
39. NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence – Guideline n°. 33. Disponível em: <http://guidance.nice.org.uk/CG33/guidance/pdf/English>. Acessado em: 1/7/2007.
40. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis; recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, and Guidelines for using the QuantiFERON®-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR* 2005; 54 (No. RR-15). Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5415.pdf>. Acessado em: 1/7/2007.
41. Lee JY, Choi HJ, Park IN, et al.: Comparison of two commercial interferon-gamma assays for diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur Respir J* 28: 24-30, 2006.
42. Takahashi H, Shigehara K, Yamamoto M, et al.: Interferon gamma assay for detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients during infliximab administration. *Rheumatol Int* 27(12): 1143-8, 2007.