



Impacto do diagnóstico e tratamento de tuberculose latente em pacientes submetidos à terapia imunobiológica: experiência de quatro anos em área endêmica

Diana Maria de Almeida Lopes^{1,a}, Valéria Goes Ferreira Pinheiro^{2,b},
Helena Serra Azul Monteiro^{1,c}

1. Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza (CE) Brasil.

2. Departamento de Medicina Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza (CE) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0003-1531-1023>

b. <http://orcid.org/0000-0002-9745-824X>

c. <http://orcid.org/0000-0002-8525-9657>

Recebido: 5 agosto 2018.

Aprovado: 8 fevereiro 2019.

Trabalho realizado na Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza (CE) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Descrever a incidência de tuberculose ativa e a ocorrência de eventos adversos do tratamento com isoniazida em pacientes diagnosticados com tuberculose latente (TBL), portadores de doenças inflamatórias crônicas e tratados com agentes imunobiológicos em uma área endêmica no Brasil. **Métodos:** O diagnóstico de TBL foi feito com base em anamnese, exame clínico, radiografia de tórax e teste tuberculínico (TT). O tratamento profilático foi realizado segundo diretrizes brasileiras com isoniazida por seis meses. **Resultados:** Foram estudados 101 pacientes entre julho de 2011 e julho de 2015. Desses, 55 (54,46%) eram mulheres (média de idade = 53,16 ± 1,76 anos) e 46 (45,54%) eram homens (média de idade = 45,39 ± 2,13 anos), sendo que 79 (78,22%) foram tratados com agentes imunobiológicos e 22 (21,78%) com outros agentes imunomoduladores ou imunossuppressores. Na triagem para TBL, 53 pacientes (52,48%) apresentaram TT ≥ 10 mm. A radiografia de tórax alterada por imagens compatíveis com TBL foi observada em 36 pacientes (35,64%). O tratamento profilático com isoniazida mostrou uma eficácia de 95,05% (96/101). É relevante mencionar que 84 (83,17%) dos pacientes não apresentaram nenhum efeito adverso à isoniazida e, desses, 83 (98,81%) completaram o tratamento profilático (p = 0,002). Tuberculose ativa foi diagnosticada em 5 (6,33%) dos 79 pacientes tratados com agentes imunobiológicos e em 1 (4,55%) dos 22 pacientes tratados com outros imunomoduladores/imunossuppressores. **Conclusões:** O uso de isoniazida por seis meses mostrou-se seguro e eficaz no tratamento da TBL nesses pacientes, o que é essencial para reduzir o risco de desenvolvimento de tuberculose ativa.

Descritores: Tuberculose latente; Teste tuberculínico; Fatores de necrose tumoral/antagonistas & inibidores; Isoniazida.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infecciosa transmitida através do ar, causada por *Mycobacterium tuberculosis*, sendo considerada prioritária para vigilância e tratamento pela Organização Mundial de Saúde por causa das altas taxas de incidência e mortalidade.⁽¹⁾

Aproximadamente 2 bilhões de pessoas em todo o mundo são infectadas com *M. tuberculosis*, e cerca de 1 em cada 10 pessoas desenvolverá tuberculose em algum momento de suas vidas. Embora a mortalidade por tuberculose tenha diminuído significativamente, a Organização Mundial da Saúde estimou que houve 10,4 milhões de novos casos de tuberculose em todo o mundo em 2016, equivalente a 140 casos por 100.000 habitantes.⁽²⁾

O Brasil é um dos 22 países do mundo que concentram 80% dos casos globais de tuberculose, ocupando o 16º lugar em número absoluto de casos (66,796 casos em 2016) e 22º lugar em taxa de incidência (32,4/100,000 habitantes em 2016).⁽³⁾

Alguns grupos são mais suscetíveis à tuberculose em relação à população em geral, como portadores de HIV/AIDS, pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas, como artrite reumatoide, espondilite anquilosante, psoríase e doença de Crohn, assim como aqueles com outras condições de imunossupressão, como diabetes, doença renal crônica e transplante de órgão sólido. Todavia, o tratamento atual de pacientes com doenças inflamatórias crônicas concentra-se no uso de imunossuppressores ou imunomoduladores; cada vez mais esses pacientes estão sendo tratados com agentes imunobiológicos inibidores de TNF e têm maior risco de desenvolver infecções oportunistas, incluindo a tuberculose.^(1,4)

A descoberta dos inibidores de TNF revolucionou o tratamento clínico de doenças inflamatórias crônicas, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, o tratamento com agentes imunobiológicos aumenta progressivamente o risco de desenvolver tuberculose. O TNF é essencial para a manutenção da resposta imune,

Endereço para correspondência:

Diana Maria de Almeida Lopes. Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Rua Coronel Nunes de Melo, 1127, Rodolfo Teófilo, CEP 60430-270, Fortaleza, CE, Brasil.

Tel.: 55 85 3366-8606. E-mail: dianalopesfarmacologia@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

particularmente na preservação da integridade dos granulomas, mecanismo fundamental contra *M. tuberculosis*. O TNF também ativa diretamente os macrófagos, responsáveis pela fagocitose de agentes patogênicos. Em quase 90% dos indivíduos infectados, as infecções por tuberculose permanecem latentes, com os bacilos presos nos granulomas. Aproximadamente 5-10% dos indivíduos infectados com *M. tuberculosis* podem desenvolver tuberculose sintomática, com maior risco nos primeiros 5 anos de infecção.⁽⁵⁾

As principais preocupações em relação ao tratamento com agentes imunobiológicos são as consequências adversas da inibição do TNF- α , pois esse é um mediador das vias inflamatórias e possui propriedades bactericidas. Portanto, os inibidores do TNF- α podem causar imunossupressão grave, e os pacientes imunodeprimidos são incapazes de controlar a infecção e podem progredir para a doença tuberculosa, sendo a reinfeção por tuberculose durante a terapia imunobiológica um evento observado em várias pesquisas.⁽⁴⁾

Dessa forma, o objetivo principal do presente estudo foi descrever a incidência de tuberculose ativa e a ocorrência de eventos adversos do tratamento com isoniazida em pacientes diagnosticados com tuberculose latente, portadores de doenças inflamatórias crônicas e tratados com agentes imunobiológicos em uma área endêmica no Brasil.

MÉTODOS

Estudo prospectivo de coorte envolvendo 101 pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas, candidatos ao uso de agentes imunobiológicos, com triagem positiva para tuberculose latente e indicação de tratamento profilático com isoniazida. Os pacientes selecionados foram acompanhados por um período de 4 anos. O estudo foi conduzido em um hospital universitário no período entre julho de 2011 e julho de 2015 e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (Protocolo no. 058.05.11).

O diagnóstico da tuberculose latente foi feito com base em anamnese, exame clínico, radiografia de tórax e teste tuberculínico (TT), realizado através do método de Mantoux, após a exclusão de diagnóstico de tuberculose ativa. O TT foi realizado por um técnico treinado do laboratório de análises clínicas do hospital e consistiu na aplicação de tuberculina PPD RT23 no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo na dose de 0,1 ml por via i.d., equivalente a duas unidades de tuberculina. O resultado do TT foi lido 72 h após a aplicação. Resultados com leitura ≥ 5 mm foram considerados positivos. As radiografias de tórax foram realizadas no serviço de radiologia do hospital, obtidas em incidência posteroanterior e em perfil, e examinadas por dois médicos independentes (um radiologista do serviço de radiologia e um pneumologista). As radiografias de tórax foram classificadas como normais; alteradas, com granuloma ou pequeno nódulo calcificado; e alteradas, com outras sequelas

residuais mínimas (estrias, alterações fibronodulares e/ou espessamento pleural). Foram avaliados também os antecedentes para o risco de tuberculose, tais como sintomas respiratórios, história de tratamento ou tratamento anterior para tuberculose e história de exposição à tuberculose.

O tratamento profilático da tuberculose latente foi estabelecido de acordo com as recomendações de diretrizes brasileiras,⁽⁶⁾ que preconizam o tratamento com isoniazida na dose de 5-10 mg/kg de peso, com dose máxima de 300 mg/dia, por um período de 6 meses. O tratamento com agentes imunobiológicos nesses pacientes foi iniciado no mínimo 1 mês depois do início do tratamento com isoniazida. Foram também considerados a avaliação dos efeitos adversos à isoniazida e o desfecho clínico do tratamento profilático. A Figura 1 apresenta um fluxograma de investigação para o diagnóstico de tuberculose latente em candidatos ao uso de inibidores de TNF- α .

A toxicidade da isoniazida foi mensurada, durante o período de tratamento profilático, através da coleta de dados sobre as dosagens dos níveis séricos de alanina aminotransferase e de aspartato aminotransferase. O diagnóstico de hepatotoxicidade após o início do tratamento com isoniazida foi condicionado à elevação das transaminases hepáticas a níveis superiores ou iguais de três a cinco vezes o limite superior de normalidade.⁽⁷⁾

Todos os dados foram analisados com o Statistical Package for the Social Sciences, versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Os testes de significância de associação foram realizados com base no teste do qui-quadrado de Pearson bicaudal com correção de Yates. Nas tabelas de contingência com valores menores que 5 foi utilizado o teste exato de Fisher bicaudal ($p < 0,05$), enquanto o teste t de Student foi utilizado para a comparação das médias. Foi realizada análise multivariada, com a obtenção de OR, razões de prevalência (risco relativo) e seus respectivos IC95%, para confirmar a força das associações significativas entre as variáveis, sendo considerados resultados estatisticamente significativos aqueles para os quais o valor de p foi menor que 0,05.

RESULTADOS

Foram incluídos na análise 101 pacientes, sendo 55 mulheres (54,46%), com média de idade de $53,16 \pm 1,76$ anos, e 46 homens (45,54%), com média de idade de $45,39 \pm 2,13$ anos. A idade dos participantes variou de 21 a 76 anos (Tabela 1). Dos 101 pacientes, 79 (78,22%) e 22 (21,78%) foram tratados com agentes imunobiológicos e com outros agentes imunomoduladores/imunossupressores, respectivamente. A grande maioria dos pacientes apresentava doenças reumatológicas ($n = 84$; 83,17%): artrite reumatoide, em 42; e espondilite anquilosante, em 42. Em relação ao sexo, 34 mulheres (61,82%) eram acometidas por artrite reumatoide, enquanto 31 homens (67,39%) foram diagnosticados com espondilite

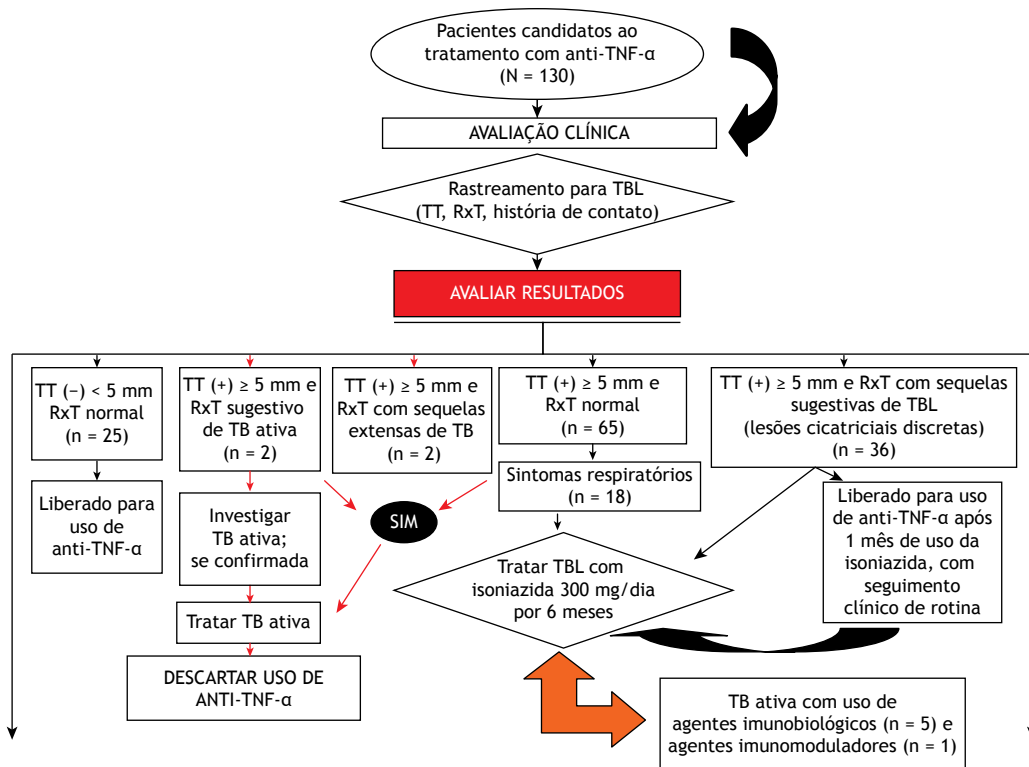


Figura 1. Fluxograma de investigação para o diagnóstico de tuberculose latente (TBL) em candidatos ao uso de inibidores de TNF- α . TT: teste tuberculínico; RxT: radiografia de tórax; e TB tuberculose.

anquilosante. O restante da amostra apresentava psoríase, em 9 (7,92%), e doença de Crohn, em 8 (8,91%; Tabela 1). No rastreamento da tuberculose latente, 53 pacientes (52,48%) apresentaram forte reação ao TT (> 10 mm). O diâmetro da endureção variou de 5 a 40 mm, com média de $12,06 \pm 0,60$ mm. Os pacientes com resultados de TT de 5-10 mm apresentaram média de positividade de $7,31 \pm 0,28$ mm, enquanto aqueles com TT ≥ 10 mm apresentaram média de $16,36 \pm 0,70$ mm (Tabela 1).

Em relação aos fatores de risco epidemiológicos, o contato com pessoas bacilíferas foi considerado elevado ($n = 39$; 38,61%). Dez pacientes relataram história de tratamento anterior para tuberculose (9,90%), e 18 (17,82%) relataram sintomas respiratórios. Houve vacinação com BCG em 83 pacientes (82,18%). Radiografias de tórax alteradas por imagens compatíveis com infecção latente por tuberculose foram observadas em 36 (35,64%) dos pacientes (Tabela 1).

À data de realização do TT, o número de pacientes sob regime de tratamento isolado ou combinado com fármacos imunomoduladores ou imunossupressores foi o seguinte: 46 pacientes (45,54%) estavam em uso de metotrexato ≥ 10 mg (média de dose semanal = $12,837 \pm 0,614$ mg), e 21 (20,79%) estavam em uso diário de prednisona ≥ 15 mg (média de dose diária = $12,540 \pm 0,949$ mg).

A grande maioria dos pacientes ($n = 91$; 90,09%) realizou o tratamento profilático para tuberculose por um período de 6 meses, e, desses, 86 (94,50%)

completaram o tratamento. Entretanto, o tratamento se estendeu até 9 meses em 10 pacientes (9,90%). Portanto, 96 pacientes (95,05%) terminaram o tratamento profilático. Dos 5 pacientes remanescentes, 4 (3,96%) interromperam o tratamento com isoniazida devido a efeitos adversos, e 1 (0,99%) abandonou o tratamento profilático (Tabela 2). Dos pacientes submetidos ao tratamento profilático, 84 (83,17%) não apresentaram nenhum tipo de efeito adverso à isoniazida, e, desses, 83 (98,81%) completaram o tratamento profilático ($p = 0,002$). Apenas 1 paciente (1,19%) abandonou o tratamento no segundo mês, uma vez que a decisão do uso de agentes imunobiológicos pelo paciente ter sido revisada.

Em relação aos níveis das transaminases hepáticas, esses foram considerados normais em 96 pacientes (95,05%) após 30 dias de tratamento profilático, e, desses, 93 (96,88%) concluíram o tratamento proposto. Cinco pacientes (4,95%) desenvolveram elevação transitória das transaminases hepáticas. Entretanto, apenas 3 (2,97%) apresentaram hepatotoxicidade; desses, somente 2 não concluíram o tratamento ($p = 0,001$; Tabela 2). A análise multivariada dos fatores associados à conclusão do tratamento profilático está descrita na Tabela 3.

O infliximabe foi o agente imunobiológico preconizado em 46 pacientes (58,23%); seguido do etanercepte, em 15 (18,99%); adalimumabe, em 12 (15,19%); golimumabe, em 1 (1,27%); e bevacizumabe, em 1 (1,27%). Quatro pacientes (5,05%) utilizaram

Tabela 1. Características demográficas, epidemiológicas e clínicas dos pacientes.^a

Variáveis	Total (N = 101)	Agentes biológicos (n = 79)	Imunossuppressores (n = 22)	p*
Sexo				
Masculino	46 (45,54)	40 (86,96)	6 (13,04)	0,051
Feminino	55 (54,46)	39 (70,91)	16 (29,09)	
Idade, anos				
Masculino	45,40 ± 2,13			0,002
Feminino	53,16 ± 1,76			
Faixa etária, anos				
< 40	25 (24,75)	21 (84,00)	4 (16,00)	
40-59	52 (51,49)	40 (76,92)	12 (23,08)	
≥ 60	24 (23,76)	18 (75,00)	6 (25,00)	
Vacinação BCG				
Sim	83 (82,18)	64 (81,01)	19 (86,36)	0,075
Não	18 (17,82)	15 (18,99)	3 (13,64)	
História de contato de casos com tuberculose				
Sim	39 (38,61)	30 (76,92)	9 (23,08)	0,803
Não	62 (61,39)	49 (79,03)	13 (20,97)	
História de tratamento para tuberculose				
Sim	10 (9,90)	9 (90,00)	1 (10,00)	0,068
Não	91 (90,10)	70 (76,92)	21 (23,08)	
Sintomas respiratórios				
Sim	18 (17,82)	15 (83,33)	3 (16,67)	0,075
Não	83 (82,18)	64 (77,11)	19 (22,89)	
Radiografia de tórax				
Alterações	36 (35,64)	27 (75,0)	9 (25,0)	0,560
Normal	65 (64,36)	52 (80,0)	13 (20,0)	
Enduração teste tuberculínico, mm				
5-10	48 (47,52)	38 (48,10)	10 (45,45)	
>10	53 (52,48)	41 (51,90)	12 (54,55)	
Enduração teste tuberculínico, mm				
5-10	7,31 ± 0,28			0,0001
> 10	16,36 ± 0,70			
Diagnóstico clínico				
Doenças reumatológicas	84 (83,17)	64 (76,19)	20 (23,81)	
Doenças dermatológicas	9 (7,92)	9 (100,0)	0 (0,00)	
Doenças gastrointestinais	8 (8,91)	6 (75,00)	2(25,0)	

^aValores expressos em n (%) ou média ± dp. *Teste do qui-quadrado de Pearson com correção de Yates bicaudal. Nas tabelas de contingência que possuíam caselas inferiores a cinco, usou-se o teste exato de Fisher bicaudal. Para médias e dp, usou-se o teste t de Student.

outro agente imunobiológico com diferentes alvos imunológicos (rituximabe, tocilizumabe, abatacepte e ustequinumabe). A média de tempo de seguimento foi de 3,08 ± 0,13 anos (mínimo de 6 meses e máximo de 4 anos). Ao término do estudo, 68 (86,07%) dos pacientes estavam recebendo o tratamento imunobiológico por mais de 1 ano, e 46 (58,23%) foram tratados ao longo de 4 anos.

Até o final da pesquisa, 5 e 1 pacientes com tuberculose ativa foram diagnosticados no grupo em tratamento com agentes imunobiológicos e no grupo em tratamento com outros imunomoduladores/imunossuppressores, respectivamente. Desses, tuberculose pulmonar e extrapulmonar foi diagnosticada em 5 e 1 pacientes,

respectivamente. Todos os 6 pacientes foram curados. A média de tempo de uso de agentes anti-TNF até aparecerem os sintomas de tuberculose ativa foi de 24,0 ± 8,09 meses (mín-máx: 3-16 semanas). Dos 5 pacientes em tratamento com agentes imunobiológicos, 4 tinham doenças reumatológicas, 4 usavam infliximabe, 1 usava etanercepte, e todos apresentavam triagem positiva para tuberculose latente (Figura 2).

O risco relativo de desenvolver tuberculose ativa foi 1,39 vezes maior (IC95%: 0,17-11,3) em pacientes que receberam tratamento com agentes imunobiológicos (78,22%) comparados com aqueles que não os usaram (21,78%). Pacientes em uso de prednisona (61,38%) tiveram um risco relativo 3,15 vezes maior

Tabela 2. Variáveis relacionadas ao tratamento profilático com isoniazida (N = 101).^a

Variáveis	Total	Completaram o tratamento profilático	Não completaram o tratamento profilático	p
Esquema do tratamento profilático com isoniazida				
6 meses	91 (90,09%)	86 (94,50)	5 (5,49)	
9 meses	10 (9,90 %)	10 (100,0)	0 (0,00)	
Uso de isoniazida ≥ 1 mês antes do tratamento com				
Agentes biológicos	79 (78,21)	78 (98,73)	1 (2,27)	0,001
Outros imunossuppressores	22 (21,78)	18 (81,82)	4 (18,28)	
Efeitos adversos a isoniazida				
Sim	17 (16,83)	13 (76,47)	4 (23,53)	0,002
Não	84 (83,17)	83 (98,81)	1 (1,19)	
Nível de ALT com 30 dias de uso da isoniazida				
Normal	96 (95,05)	93 (96,88)	3 (3,12)	0,001
Anormal	5 (4,95)	3 (60,0)	2 (40,0)	
Nível de AST com 30 dias de uso da isoniazida				
Normal	96 (95,05)	93 (96,88)	3 (3,12)	0,001
Anormal	5 (4,95)	3 (60,0)	2 (40,0)	

ALT: alanina aminotransferase; e AST: aspartato aminotransferase. ^aValores expressos em n (%). *Teste exato de Fisher.

Tabela 3. Análise multivariada dos fatores associados à conclusão do tratamento profilático para tuberculose.

Variáveis	OR (IC95%)	p
Medicamentos		
Tratamento com agentes biológicos		
Tratamento com outros imunossuppressores (prednisona)	17,3 (1,82-164,5)	0,0130
Tratamento com metotrexato		
Sim		
Não	1,63 (0,26-10,1)	0,6013
Efeitos adversos		
Sim		
Não	25,53 (2,64-246,7)	0,0051
Nível de ALT		
Normal		
Anormal	20,60 (2,46-173,3)	0,0053

ALT: alanina aminotransferase.

(IC95%: 0,38-25,9) em comparação àqueles que não a usaram (38,61%). Já aqueles expostos previamente à tuberculose, ou seja, contatos de pacientes bacilíferos (38,61%), tiveram um risco relativo 7,95 vezes maior (IC95%: 0,96-65,50) em comparação àqueles que não foram expostos (61,39%; Tabela 4).

DISCUSSÃO

Estudos anteriores relataram que a terapia com inibidores de TNF aumentava o risco de tuberculose ativa em 1,6-25,1 vezes.⁽⁸⁾ Em nosso estudo, o risco de desenvolver tuberculose ativa foi 1,39 vezes maior em pacientes que receberam tratamento com agentes imunobiológicos comparados com aqueles que não os usaram. Por conta desse risco, o tratamento da tuberculose latente tem sido enfatizado em países

endêmicos, como o Brasil. No entanto, não há evidências suficientes da eficácia dos diferentes regimes de tratamento profilático da tuberculose latente. A maioria dos países em desenvolvimento recomenda 9 meses de tratamento profilático com isoniazida (9H) para prevenir a tuberculose; entretanto, regimes alternativos, tais como 3 meses de tratamento com isoniazida mais rifampicina (3HR) ou 4 meses de regime de rifampicina, são caracterizados por causar menor hepatotoxicidade e melhor adesão do que o regime 9H, mas há poucas evidências de eficácia clínica. Entretanto, o regime 3HR foi comprovadamente equivalente aos regimes 6H e 9H em termos de eficácia e segurança, sendo seu uso recomendado em diretrizes da Organização Mundial da Saúde.⁽⁹⁾

No estudo de Lee et al.,⁽⁸⁾ durante o seguimento, 5 pacientes desenvolveram tuberculose ativa, apesar do

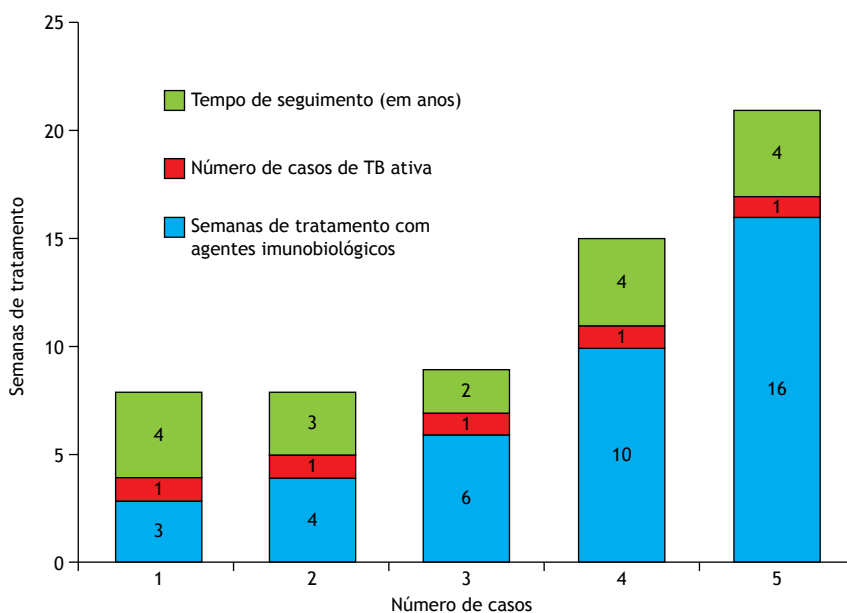


Figura 2. Frequência dos casos de tuberculose (TB) ativa durante o período de tratamento com agentes imunobiológicos.

Tabela 4. Risco relativo associado ao desenvolvimento de tuberculose.

Variáveis	n (%)	Casos de tuberculose ativa, n	RR	IC95%	p
Usou agentes biológicos	79 (78,22)	5	1,39	0,17-11,3	0,7567
Outros imunossupressores	22 (21,78)	1			
Usou metotrexato	52 (51,48)	2	0,47	0,09-2,46	0,3719
Não usou metotrexato	49 (48,51)	4			
Usou prednisona	62 (61,38)	5	3,15	0,38-25,9	0,2870
Não usou prednisona	39 (38,61)	1			
História de contato com tuberculose	39 (38,61)	5	7,95	0,96- 65,5	0,0541
Sem contato com tuberculose	62 (61,39)	1			
Radiografia de tórax com alterações	36 (35,64)	2	0,90	0,17-4,69	0,9032
Radiografia de tórax normal	65 (64,36)	4			
TT = 5-10 mm	48 (47,52)	2	0,55	0,11-2,88	0,4809
TT ≥ 10 mm	53 (52,48)	4			

RR: risco relativo; e TT: teste tuberculínico.

tratamento profilático; porém, todos os 5 pacientes foram tratados com o regime 9H, fato esse relacionado com a resistência à isoniazida. Em nosso estudo, 5 pacientes também desenvolveram tuberculose ativa mesmo após o tratamento profilático no regime 6H. Já no estudo de Coskunol et al.,⁽¹⁰⁾ semelhante ao nosso, observou-se que 5 pacientes que receberam terapia anti-TNF- α desenvolveram tuberculose ativa; 3 deles foram diagnosticados com colite ulcerativa, e 2 tiveram espondilite anquilosante. Todos os 5 pacientes estavam em uso de infliximabe. Foi diagnosticada tuberculose pulmonar em 4 e tuberculose extrapulmonar em 1. O tempo após o início do tratamento com anti-TNF- α e a infecção por tuberculose ocorreu em 6 meses, em 3 pacientes; em 15 meses, em 1; e em 24 meses, em 1. Em nosso estudo, esse tempo foi de 10, 12, 18, 30 e 48 meses, ou seja, em um período maior de tratamento com agentes imunobiológicos. Esses

resultados indicam que a ocorrência de tuberculose não pode ser completamente evitada durante a terapêutica com inibidores do TNF, mesmo em pacientes que receberam tratamento profilático após o diagnóstico de tuberculose latente. Por essa razão, a possibilidade de desenvolvimento de tuberculose sempre deve ser levada em consideração.⁽⁴⁾

Em um estudo clássico realizado há aproximadamente 17 anos, Keane et al.⁽¹¹⁾ já se preocupavam com o tratamento com agentes imunobiológicos na ocorrência de infecções oportunistas e analisaram casos de tuberculose após o uso de infliximabe. No período, houve o desenvolvimento de 70 casos notificados de tuberculose, com uma mediana de tempo de uso de infliximabe de 12 semanas. Outro estudo, com dados referentes a um registro nacional de utilização de agentes imunobiológicos em pacientes com artrite reumatoide no Brasil, envolveu 750 pacientes

tratados com agentes imunobiológicos e 287 controles recebendo outros medicamentos imunossupressores.⁽¹²⁾ Foram confirmados 3 casos de tuberculose no grupo que recebeu agentes imunobiológicos, enfatizando a importância da vigilância contínua no uso desses medicamentos. O infliximabe foi o agente anti-TNF mais usado,⁽¹²⁾ o que corrobora nosso estudo.

O estudo de Lee et al.⁽¹³⁾ relatou que o risco de tuberculose foi significativamente reduzido com o tratamento profilático, com uma taxa de incidência de 0,33. Com base nesse dado, o tratamento da infecção latente por *M. tuberculosis* reduziria significativamente o risco de desenvolvimento de tuberculose ativa e a transmissão da doença na comunidade. Assim, o diagnóstico e tratamento da tuberculose latente fazem parte de uma estratégia de eliminação da tuberculose ativa, prevenindo novos casos no futuro. Estudos de longo prazo foram efetuados com o uso de isoniazida, revelando que a sua administração por 3, 6 ou 12 meses reduzia o risco de evolução para tuberculose ativa em 21%, 65% e 75%, respectivamente.⁽¹⁴⁾ A adesão

ao tratamento foi reconhecida como um parâmetro fundamental, sendo a sua eficácia maior quando são administradas pelo menos 80% das doses.⁽¹⁴⁾

Conforme Tost et al.,⁽¹⁵⁾ um esquema antituberculose é considerado útil quando mais de 95% dos pacientes são curados e menos de 5% desenvolvem intolerância grave. Em nosso estudo os pacientes receberam tratamento profilático com isoniazida por 6 meses, sendo encontradas uma alta taxa de conclusão do tratamento profilático (> 90,0%) e uma baixa taxa de abandono (0,99%). Quanto à segurança da isoniazida, os efeitos adversos foram pouco frequentes; efeitos adversos temporários foram observados em apenas 16,83% da amostra, semelhante aos dados de outro estudo,⁽¹⁶⁾ e hepatotoxicidade, em apenas 2,97%. Esses dados são promissores, já que os pacientes eram portadores de doenças inflamatórias crônicas imunomediadas e estavam constantemente expostos a inúmeros esquemas com outros medicamentos imunossupressores/imunomoduladores, além de possuir comorbidades associadas.

REFERÊNCIAS

- De Oliveira Uehara SN, Emori CT, Perez RM, Mendes-Correa MC, de Souza Paiva Ferreira A, de Castro Amaral Feldner AC, et al. High incidence of tuberculosis in patients treated for hepatitis C chronic infection. *Braz J Infect Dis*. 2016;20(2):205-9. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.12.003>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2018 Mar 10]. Global tuberculosis report 2017. [Adobe Acrobat document, 265p.]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Indicadores prioritários para o monitoramento do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil. *Bol Epidemiol*. 2017;48(8):1-10.
- Shim TS. Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection due to Initiation of Anti-TNF Therapy. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014;76(6):261-8. <https://doi.org/10.4046/trd.2014.76.6.261>
- Bonfiglioli KR, Ribeiro CM, Moraes JC, Saad CG, Souza FH, Calich AL, et al. Screening in rheumatoid arthritis patients prior to anti-TNF treatment in an endemic area. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(8):905-11. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0755>
- Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin Pde T, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):1018-48. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009001000011>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
- Lee EH, Kang YA, Leem AY, Park MS, Kim YS, Kim SK, et al. Active Tuberculosis Incidence and Characteristics in Patients Treated with Tumor Necrosis Factor Antagonists According to Latent Tuberculosis Infection. *Sci Rep*. 2017;7(1):6473. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06899-1>
- Kim HW, Kim JS. Treatment of Latent Tuberculosis Infection and Its Clinical Efficacy. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2018;81(1):6-12. <https://doi.org/10.4046/trd.2017.0052>
- Coskunol I, Baysak A, Dallı A, Uluorman F, Can G. Anti-TNF-alpha therapy in patients with latent tuberculosis incidence. *Eur Respir J*. 2015;46:PA2969. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2015.PA2969>
- 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011110>
- Titton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, Hayata AL, Carvalho HM, Ranza R, et al. Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(2):152-60. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042011000200005>
- Lee J, Kim E, Jang EJ, Lee CH, Lee EY, Im JP, et al. Efficacy of Treatment for Latent Tuberculosis in Patients Undergoing Treatment with a Tumor Necrosis Factor Antagonist. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(5):690-697. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201608-647OC>
- Duarte R, Villar M, Carvalho A. Latent tuberculosis infection treatment. Current recommendations [Article in Portuguese]. *Rev Port Pneumol*. 2010;16(5):809-14. [https://doi.org/10.1016/S0873-2159\(15\)30073-8](https://doi.org/10.1016/S0873-2159(15)30073-8)
- Tost JR, Vidal R, Maldonado J, Caylà J. Effectiveness and tolerance of antituberculosis treatment regimens without isoniazid and rifampicin: analysis of 85 cases [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(9):478-83. [https://doi.org/10.1016/S1579-2129\(08\)60086-5](https://doi.org/10.1016/S1579-2129(08)60086-5)
- Souza CT, Hökerberg YH, Pacheco SJ, Rolla VC, Passos SR. Effectiveness and safety of isoniazid chemoprophylaxis for HIV-1 infected patients from Rio de Janeiro. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(3):462-7. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000300011>