

## Tuberculose em pacientes com artrite reumatoide: a dificuldade no diagnóstico da forma latente\*

Tuberculosis in rheumatoid arthritis patients:  
the difficulty in making the diagnosis of latent infection

Daniela Graner Schuwartz Tannus Silva, Bruna Daniella de Souza Silva,  
Ana Paula Junqueira-Kipnis, Marcelo Fouad Rabahi

### Resumo

Desde o início do uso de drogas anti-TNF para o tratamento da artrite reumatoide e outras doenças inflamatórias, casos de tuberculose pulmonar e extrapulmonar vêm sendo notificados em pacientes submetidos a tal tratamento. Na maioria das vezes, a doença se desenvolve durante as seis primeiras infusões. Todo paciente deve ser avaliado para tuberculose latente antes do início do uso de um bloqueador de TNF; no entanto, o diagnóstico de tuberculose latente é um desafio. A prova tuberculínica, o único teste disponível para a detecção de tuberculose latente por quase um século, apresenta uma série de limitações. Testes baseados na detecção da produção de IFN- $\gamma$  in vitro por células mononucleares ativadas por antígenos específicos parecem ser mais acurados e vêm sendo pesquisados em pacientes com artrite reumatoide.

**Descritores:** Tuberculose pulmonar; Artrite reumatoide; Fator de necrose tumoral alfa; Infecção.

### Abstract

Since the beginning of the use of anti-TNF in the treatment of rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases, cases of pulmonary tuberculosis and extrapulmonary tuberculosis have been reported in patients receiving such treatment. In most cases, the disease develops by the time the patient has received the sixth infusion. Every patient should be evaluated for latent tuberculosis infection prior to the use of a TNF inhibitor. However, the diagnosis of latent tuberculosis infection is a challenge. The tuberculin test, which was the only test available to detect latent tuberculosis infection for nearly a century, presents a number of limitations. Tests based on the detection of the in-vitro production of IFN- $\gamma$  by mononuclear cells activated by specific antigens appear to be more accurate and have been studied in patients with rheumatoid arthritis.

**Keywords:** Tuberculosis, pulmonary; Arthritis, rheumatoid; Tumor necrosis factor-alpha; Infection.

### Introdução

A cada dia, cerca de 25.000 pessoas adoecem por tuberculose e, em 2007, aproximadamente 1,7 milhões morreram por essa doença em todo o mundo.<sup>(1)</sup> Esses números fazem da tuberculose a principal causa de morte por doença infecciosa curável em adultos. No Brasil, os números também são alarmantes. Em 2008, foram notificados 81.660 casos novos. A taxa anual de incidência notificada no Brasil em 2005 foi de 43,7 casos por 100.000 habitantes e, no estado de Goiás, 17,35 casos por 100.000 habitantes.

Estima-se que 50 milhões de brasileiros estejam infectados pelo bacilo da tuberculose.<sup>(2)</sup> Cerca de 5% de todos os indivíduos infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis* desenvolverão tuberculose ativa nos dois primeiros anos após a infecção. A tuberculose latente é o período entre a penetração do bacilo no organismo e o aparecimento da tuberculose ativa.<sup>(3)</sup> Os outros 95% dos indivíduos expostos irão conter o desenvolvimento da doença via uma resposta imune celular efetiva. Elementos que possam interferir

\* Trabalho realizado no Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública e na Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.

Endereço para correspondência: Daniela Graner Schuwartz Tannus Silva. Rua 34 eq. com 13, 157, Setor Marista, CEP 74150-220, Goiânia, GO, Brasil.

Tel 55 62 4009-1928. E-mail: danielatannus@terra.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Processo nº 475603/2007-9.

Recebido para publicação em 22/10/2009. Aprovado, após revisão, em 19/1/2010.

na imunidade, como coinfeções (por ex., HIV), comorbidades (por ex., diabetes mellitus), idade, uso de imunossupressores e nível nutricional, propiciam o adoecimento. A artrite reumatoide (AR) é uma comorbidade que vem recebendo destaque na última década. Nesse período, foram introduzidos agentes biológicos, também denominados novas drogas modificadoras do curso da doença. Entre os agentes biológicos disponíveis no Brasil estão os bloqueadores de TNF (anti-TNF). Desde o início do seu uso, casos de tuberculose pulmonar e extrapulmonar vêm sendo notificados em pacientes recebendo a medicação.<sup>(4)</sup> O objetivo do presente artigo é discutir o diagnóstico de tuberculose latente no paciente com AR, o que possibilita a correta indicação de tratamento da infecção latente antes da utilização do anti-TNF, reduzindo assim a incidência de tuberculose ativa nessa população.

## Caso clínico

Paciente do sexo feminino, 41 anos, do lar, natural e procedente de Piracanjuba (GO). Tinha diagnóstico prévio de hipertensão arterial, estando em uso de enalapril há vários anos, assim como diagnóstico de AR há mais de 10 anos. Nesse período, utilizou vários esquemas terapêuticos para AR. Vinha em uso de prednisona (5 mg/dia) e metotrexato e, como mantinha muitos sintomas articulares, foi prescrito adalimumabe. Após dois meses do início de adalimumabe, começou a apresentar febre baixa quase diária, tosse seca e astenia discretas. Procurou atendimento médico em um pronto atendimento de Goiânia e recebeu o diagnóstico de pneumonia após a realização de radiografia de tórax (Figura 1). Utilizou azitromicina, 500 mg, por cinco dias conforme prescrição médica.

Apresentou discreta melhora na primeira semana, mas, a seguir, voltou a apresentar tosse seca e febre. Após dois meses, como mantinha o mesmo quadro clínico, voltou a procurar atendimento, ocasião em que recebeu a prescrição de levofloxacina, 500 mg/dia por 10 dias. Novamente apresentou discreta melhora inicial nos primeiros dez dias, com reinício dos sintomas após esse período.

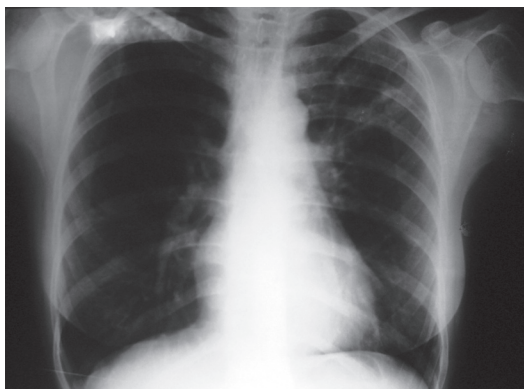
Negava tabagismo e etilismo. A paciente informou ter realizado prova tuberculínica (PT), cujo resultado foi não reator, antes do início do uso de adalimumabe, e que a radiografia

de tórax naquela ocasião era normal segundo o médico reumatologista que a acompanhava. Após o uso de azitromicina (há três meses e meio) ainda recebeu mais uma infusão de adalimumabe. Ao exame físico, apresentava-se discretamente hipocorada, sem adenomegalias palpáveis. Presença de estertores finos em terço superior de hemitórax esquerdo e estertores grossos em terço médio de hemitórax direito, além de roncos esparsos. Deformidades articulares em mãos e pés. A radiografia de tórax demonstrava opacidades alveolares no lobo superior esquerdo, lobo inferior esquerdo e lobo médio, além de imagens sugestivas de disseminação bronco-gênica (Figura 2). A TC de tórax demonstrava opacidades centrolobulares com aspecto de árvore em brotamento (Figura 3).

Uma nova PT foi realizada e continuou não reatora (0 mm). A baciloscopia de escarro (coloração de Ziehl-Neelsen) foi negativa em duas amostras consecutivas. Foi submetida à broncoscopia, que demonstrou lesão infiltrativa esbranquiçada ocluindo 50% da luz do brônquio do lobo superior esquerdo com intensa reação inflamatória adjacente. O exame anatomopatológico da lesão brônquica revelou extensa reação inflamatória crônica granulomatosa com necrose coagulativa. Ausência de sinais de malignidade. A pesquisa de BAAR foi positiva no lavado broncoalveolar. Recebeu o diagnóstico de tuberculose pulmonar, e instituiu-se tratamento com esquema I (rifampicina/isoniazida/pirazina-mida). A paciente evoluiu bem, com melhora dos sintomas e do aspecto radiológico após 30 dias. Recebeu alta após seis meses de tratamento, com resolução total dos sintomas respiratórios e importante melhora da radiografia de tórax (Figura 4).

## A resposta inflamatória na AR e na tuberculose

A AR é uma doença inflamatória crônica, autoimune, de etiologia desconhecida e que afeta todos os grupos étnicos em todo o mundo. Mulheres são 2,5 vezes mais afetadas do que homens. O início da doença pode ocorrer em qualquer idade, mas o pico de incidência está entre a 4ª e 5ª décadas de vida. Caracteriza-se clinicamente por poliartrite periférica, simétrica, que leva a deformidade e destruição das articulações em virtude da erosão óssea e da cartilagem. Punhos, dedos, joelhos e pés são



**Figura 1** - Radiografia de tórax revelando opacidade alveolar com aparente cavitação no lobo superior esquerdo.

mais comumente comprometidos. Podem ainda ocorrer sintomas constitucionais não específicos, como fadiga, sono não reparador e perda de peso.<sup>(5-7)</sup> As principais alterações da membrana sinovial desses pacientes são hiperplasia; alterações vasculares, que incluem injúria microvascular, trombose e neovascularização; edema; e infiltrado celular inflamatório composto principalmente por células T CD4+. As células T CD4+ ativadas estimulam monócitos, macrófagos e fibroblastos sinoviais a produzirem citocinas IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ , assim como a secretar metaloproteinases, através de sinalizadores de superfície CD69 e CD11 e através da liberação de mediadores solúveis, como IFN- $\gamma$  e IL-17. Além disso, as células T CD4+ ativadas estimulam células B a produzirem imunoglobu-



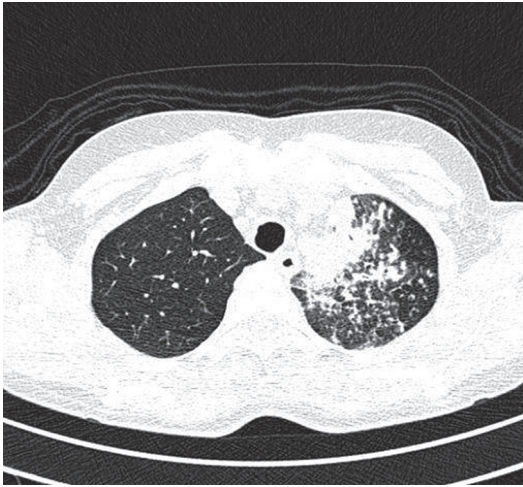
**Figura 2** - Radiografia de tórax revelando opacidades alveolares no lobo superior esquerdo, e bilateralmente nas bases, além de imagens sugestivas de disseminação broncogênica no terço médio do hemitórax esquerdo.

linas, incluindo o fator reumatoide. As principais citocinas responsáveis pela inflamação na AR são IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ . A IL-1 e o TNF- $\alpha$  estimulam as células da membrana sinovial a produzir colagenases e outras proteases, ativam condrócitos, estimulando-os a produzir enzimas proteolíticas que podem degradar a cartilagem localmente. Finalmente, a IL-1 e o TNF- $\alpha$  podem contribuir para a desmineralização local pela ativação de osteoclastos.<sup>(5,8)</sup> Como uma citocina inflamatória, o TNF- $\alpha$  tem um importante, e talvez dominante, papel na sinovite reumatoide. Em um estudo com culturas de células sinoviais de pacientes com AR, o bloqueio do TNF- $\alpha$  com anticorpos reduziu significativamente a produção de IL-1, IL-6, IL-8 e GM-CSF. Assim, provavelmente, o bloqueio do TNF- $\alpha$  tem um efeito mais global na inflamação do que o bloqueio de outras citocinas presentes em altas concentrações no líquido sinovial, como IL-1.<sup>(8)</sup> O tratamento da AR inclui medicações sintomáticas para o controle da dor: anti-inflamatórios não hormonais, glicocorticoides e drogas modificadoras do curso da doença, como a hidroxiquina, sulfassalazina, metotrexato, leflunomida, azatioprina e ciclosporina. Nos pacientes que persistem com sintomas articulares importantes, apesar do uso de combinações dessas drogas, estão indicados os agentes biológicos, entre eles, os anti-TNF.<sup>(6)</sup>

Por outro lado, a efetividade da resposta imune celular na tuberculose depende, em parte, da habilidade de produzir um perfil apropriado de citocinas, incluindo o TNF- $\alpha$ . O TNF- $\alpha$  é uma citocina pró-inflamatória com importante papel na patogênese da tuberculose, pois está envolvido no aumento da capacidade dos macrófagos de fagocitar e destruir as micobactérias. Além disso, a produção e a liberação de TNF- $\alpha$  são essenciais para a formação dos granulomas que sequestram as micobactérias e previnem a sua disseminação.<sup>(4)</sup>

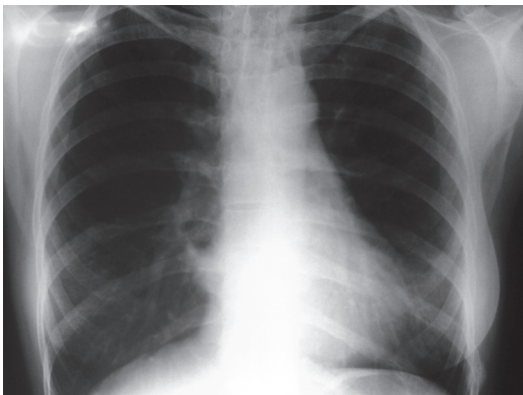
## Bloqueadores do TNF- $\alpha$ e tuberculose

Drogas que inibem o TNF- $\alpha$  vêm sendo desenvolvidas e utilizadas em pacientes com AR para neutralizar os efeitos deletérios dessa citocina inflamatória. Até o momento, estão disponíveis três drogas para os pacientes que são refratários aos tratamentos convencionais da AR, inclusive ao metotrexato: dois anticorpos mono-humanizados – infliximabe e adalimu-



**Figura 3** - TC de tórax revelando opacidades centrolobulares com aspecto de árvore em brotamento, predominando nas porções superiores do pulmão esquerdo.

mabe – e uma proteína de fusão composta por duas unidades p75 do TNF hibridizadas à porção Fc de IgG1 humana, que age como inibidor competitivo do TNF – etanercepte.<sup>(9)</sup> Esses três agentes têm-se mostrado efetivos e seguros em pacientes com doença inicial ou estabelecida, melhorando a qualidade de vida e minimizando a progressão dos danos radiográficos.<sup>(10,11)</sup> No entanto, desde o início de seu uso, centenas de casos de tuberculose pulmonar e extrapulmonar já foram notificados em pacientes usando anti-TNF- $\alpha$ . Em um levantamento de todos os casos notificados ao *Food and Drug Administration* até maio de 2001, observou-se



**Figura 4** - Radiografia de tórax após o término do esquema I de tratamento da tuberculose, demonstrando importante melhora.

que, dentre os 147.000 pacientes que estavam usando infliximabe, foram notificados 70 casos de tuberculose, dentre os quais 40 eram casos de tuberculose extrapulmonar. Na maior parte dos casos (98%), a tuberculose se desenvolveu durante as seis primeiras infusões.<sup>(12)</sup> Outros estudos demonstraram uma incidência aumentada de tuberculose em pacientes usando outros anti-TNF.<sup>(13)</sup> Assim, pacientes em uso de agentes anti-TNF devem ser considerados de risco para a progressão de tuberculose ativa recentemente adquirida ou para a reativação da infecção remotamente adquirida.<sup>(4)</sup>

### A infecção latente

Todo paciente candidato a receber um anti-TNF deveria ser avaliado para tuberculose latente antes do início de seu uso.<sup>(3,4,6,7,14)</sup> O diagnóstico de tuberculose latente é um desafio. Não é possível detectar diretamente a presença de micobactérias latentes no organismo. Os pacientes, em geral, não têm queixas clínicas ou anormalidades radiológicas. Segundo as III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, pacientes candidatos ao uso de anti-TNFs com PT  $\geq 5$  mm deveriam receber tratamento para a infecção latente, com isoniazida na dose de 5-10 mg/kg de peso até 300 mg/dia por seis meses, só devendo ser iniciado o uso de anti-TNF após pelo menos um mês de tratamento.<sup>(3)</sup> Os pacientes com PT negativa, mas com passado de tuberculose sem tratamento adequado ou radiografia de tórax sugestiva de seqüela de tuberculose também seriam candidatos a receber o tratamento para tuberculose latente.<sup>(14,15)</sup>

Um grande complicador para o diagnóstico de tuberculose latente em portadores de AR é a anormalidade da função imune celular observada nesses doentes. Pacientes com AR apresentariam uma incapacidade de produção de resposta adequada à PT mesmo se infectados pelo *M. tuberculosis*.<sup>(16)</sup>

A PT é o exame que há mais tempo vem sendo utilizado com o objetivo de diagnosticar tuberculose latente. Baseia-se na reação celular (acúmulo de células inflamatórias) desenvolvida na pele 24-72 h após a inoculação intradérmica de PPD (mistura de proteínas de baixo peso molecular).<sup>(17)</sup> A PT, o único teste disponível para



**Quadro 1** – Estudos comparando pacientes com artrite reumatoide e controles em relação ao resultado positivo na prova tuberculínica.

Estudo (local)	Pacientes com AR n	Controles n	Pacientes com AR e PT positiva %	Controles com PT positiva %
Ponce de Leon et al. <sup>(18)</sup> (Lima, Peru)	112	96	29,4	70,8
Provenzano et al. <sup>(15)</sup> (Palermo, Itália)	69		8,7 <sup>a</sup>	
Marques et al. <sup>(21)</sup> (Pernambuco, Brasil)	48	48	14,6 <sup>a</sup>	33,3
Greenberg et al. <sup>(20)</sup> (Nova York, EUA)	61	42	21,3	11,9
Sezer et al. <sup>(19)</sup> (Antalya, Turquia)	58 35 <sup>b</sup> /23 <sup>c</sup>	69	20 <sup>b</sup> /31 <sup>c</sup>	39

AR: artrite reumatoide; e PT: prova tuberculínica. <sup>a</sup>Diagnóstico total de tuberculose latente em 24,6% (história prévia de tuberculose ou PT > 5 mm ou radiografia consistente com tuberculose prévia: nódulo calcificado, fibrose apical ou espessamento pleural). <sup>b</sup>Pacientes sem tratamento prévio para AR. <sup>c</sup>Pacientes já tratados para AR, candidatos ao uso de anti-TNF.

a detecção de tuberculose latente por quase um século, apresenta uma série de limitações, algumas de natureza operacional (técnica de injeção e de leitura, necessidade de duas visitas ao laboratório) e algumas de natureza imunológica (efeito *booster*, baixa especificidade em indivíduos previamente vacinados com BCG, reação cruzada com outras micobactérias e baixa sensibilidade em pacientes imunossuprimidos).

Em um estudo realizado em Lima, Peru, que incluiu 112 pacientes com AR e 96 controles, observou-se PT negativa em 70,6% dos indivíduos com AR contra 26% dos controles. Todos os pacientes utilizavam doses de prednisona inferiores a 7,5 mg/dia, reconhecidamente como não tendo um efeito imunossupressor.<sup>(18)</sup>

Mais recentemente, em um estudo com 149 indivíduos (35 pacientes com AR não previamente tratados, 23 pacientes com AR, 22 pacientes com espondilite anquilosante em uso de drogas imunossupressoras e candidatos ao uso de agentes biológicos e 69 indivíduos saudáveis), observaram-se valores de PT significativamente menores em pacientes com AR não tratados do que nos pacientes com AR em uso de drogas com ação imunossupressora, pacientes com espondilite anquilosante e controles, sugerindo um efeito direto da AR sobre o resultado da PT.<sup>(19)</sup>

Em estudo realizado na Itália, que incluiu 69 pacientes com AR, 10 com espondilite anquilosante e 6 com artrite psoriásica, observou-se PT positiva em 8,7% dos pacientes enquanto, no total, 24,6% dos pacientes tiveram diagnóstico de tuberculose latente com base na história prévia de tuberculose, PT positiva ou lesões radiológicas consistentes com tuberculose sequelar. Os dados sugerem que a PT não é suficientemente sensível para diagnosticar tuberculose latente em pacientes com AR e outras espondiloartropatias.<sup>(15)</sup>

Em um estudo recente realizado em Pernambuco, Brasil, foram incluídos 96 indivíduos, sendo 48 pacientes com AR e 48 controles saudáveis, e observou-se resultado positivo para PT em 14,6% dos pacientes com AR (PT ≥ 5 mm) contra 33,3% no grupo controle (PT ≥ 10 mm).<sup>(20)</sup>

Um resultado conflitante com os anteriores foi observado em um estudo realizado em Nova York, EUA. Considerando a PT positiva com induração ≥ 10 mm, 16,4% dos pacientes com AR foram positivos contra 11,9% dos controles. Utilizando um ponto de corte de 5 mm para a PT nos pacientes com AR, 21,3% foram positivos.<sup>(21)</sup>

Vale ainda comentar o estudo no qual se baseou o uso de tratamento da tuberculose latente para pacientes que receberiam anti-TNF

somente no resultado da PT, com 4 casos de tuberculose ativa entre os 43 pacientes incluídos.<sup>(22)</sup>

Com exceção do estudo realizado em Nova York, os outros estudos descritos mostram uma significativa menor porcentagem de pacientes com AR e resultado positivo para PT (mesmo considerando-se como resultado positivo PT  $\geq 5$  mm) do que entre controles saudáveis, sugerindo, então, uma menor habilidade da PT em identificar tuberculose latente nesse grupo de pacientes (Quadro 1).

## Novos testes para o diagnóstico de tuberculose latente

O desenvolvimento de testes alternativos para o diagnóstico de tuberculose latente tem sido alvo de inúmeras pesquisas. A identificação de regiões do genoma do *M. tuberculosis* que estão ausentes no BCG e em micobactérias ambientais permitiu o desenvolvimento de novas ferramentas diagnósticas. Duas proteínas codificadas pela região de diferença 1 (CPF-10 e ESAT-6), que é deletada durante a transformação do *M. bovis* para a produção de BCG, são utilizadas como antígenos específicos. Essas proteínas induzem uma forte resposta imune das células T em modelos experimentais, levando à produção de IFN- $\gamma$ , que é quantificado pelos testes.<sup>(23)</sup> Duas formas comerciais de testes que quantificam IFN- $\gamma$  vêm sendo utilizadas em estudos. A primeira utiliza tecnologia de ELISA e mede a concentração de IFN- $\gamma$  liberada após a incubação do sangue total com o antígeno específico (QuantiFERON® - Tb Gold; Cellestis Inc., Valencia, CA, EUA). A outra técnica emprega o ensaio *enzyme-linked immunospot* (ELISPOT) utilizando células mononucleares periféricas produtoras de IFN- $\gamma$  em resposta à estimulação com os antígenos específicos (T-SPOT.TB®; Oxford Immunotec, Abdingdon, Reino Unido).

O método baseado em ELISA apresenta elevada especificidade em indivíduos saudáveis vacinados com BCG (acima de 98% vs. 35,4% na PT).<sup>(24)</sup> Estudos de correlação entre o método ELISA e a PT mostram resultados bastante diferentes em locais onde a tuberculose é endêmica ou não. Esses resultados podem ser influenciados pela baixa especificidade da PT em populações vacinadas com BCG e pelos

resultados falso-negativos com o método ELISA, pois os antígenos utilizados no exame não são os únicos responsáveis pela antigenicidade de *M. tuberculosis*.<sup>(25)</sup>

A aplicação do método ELISA para o diagnóstico de tuberculose latente em pacientes com AR vem sendo alvo de vários estudos nos últimos 3 anos. Em um estudo realizado em uma população em Lima, Peru, onde a tuberculose é endêmica, (prevalência de tuberculose latente estimada de 68%), comparou-se o uso da PT e o método ELISA entre 101 pacientes com AR e 93 controles (pacientes com doenças reumatológicas não inflamatórias). A PT foi considerada positiva se  $\geq 5$  mm em pacientes com AR e  $\geq 10$  mm nos controles. O número de pacientes com resultados positivos no método ELISA foi comparável entre os grupos AR e controle (44,6% e 59,1%, respectivamente), enquanto a PT detectou significativamente menos tuberculose latente em pacientes com AR (26,7% vs. 65,6% nos controles).<sup>(26)</sup>

Em um estudo realizado em uma população de baixa endemicidade para tuberculose, com 142 pacientes com doenças reumatológicas (57 com espondiloartropatias, 40 com AR e 45 com outras doenças), observou-se baixa concordância entre os resultados da PT e da dosagem de IFN- $\gamma$ . O resultado positivo no método ELISA associou-se fortemente à presença de fatores de risco para tuberculose latente e menos à vacinação com BCG do que o resultado na PT (OR = 0,74; IC95%: 0,15-1,47 vs. OR = 2,44; IC95%: 0,74-8,01; p = 0,025). A vacinação prévia com BCG afetou os resultados da PT, mas não aqueles do método ELISA.<sup>(27)</sup>

Em um estudo com 398 pacientes com doenças autoimunes em Roma, na Itália, observou-se boa concordância entre a PT e o método ELISA (87,7%). Tratava-se de uma população de baixa endemicidade para a tuberculose, e apenas 4% dos pacientes estudados eram vacinados com BCG.<sup>(28)</sup>

O outro método de quantificação do IFN- $\gamma$ , ELISPOT, também vem sendo estudado em pacientes com AR. Em um estudo realizado na França em pacientes com doença autoimune, durante a investigação de tuberculose latente antes da utilização de agentes anti-TNF- $\alpha$ , classificaram-se 68 pacientes entre portadores

de tuberculose latente ( $n = 35$ ) e não portadores ( $n = 33$ ), de acordo com critérios clínico-radiográficos e PT positiva se a induração  $\geq 10$  mm. Após realizar ELISPOT com antígenos específicos para tuberculose, observaram-se mais resultados positivos no grupo classificado como tendo tuberculose latente ( $p = 0,05$ ). Entre os 13 pacientes com tuberculose latente independente da PT, 38,5% tinham PT negativa e 15,4% tinham ELISPOT negativo, demonstrando uma maior sensibilidade do ELISPOT em relação à PT.<sup>(29)</sup>

Em um recente estudo no estado de Pernambuco, realizou-se ELISPOT e PT em 48 pacientes com AR e 49 controles saudáveis. Dos pacientes com AR, 25% apresentaram resultados positivos no ELISPOT, enquanto 14% tinham PT positiva. No grupo controle, 35% tinham PT positiva e 18% eram positivos ao ELISPOT. Utilizando diferentes modelos para a identificação de tuberculose latente (PT positiva; PT positiva e anormalidade na radiografia de tórax; PT positiva e contato intradomiciliar com tuberculose ativa; PT positiva e alteração radiológica; e contato intradomiciliar com tuberculose ativa), observou-se alta especificidade e alto valor preditivo negativo no grupo AR, sugerindo que, nessa amostra, o ELISPOT foi mais útil em identificar resultados falso-negativos na PT (12 resultados positivos no ELISPOT vs. 7 resultados positivos na PT). Demonstrou-se ainda a habilidade do ELISPOT em confirmar, com alto grau de certeza, que, nos casos de PT negativa, a tuberculose latente está realmente ausente. Os autores concluem que, para os pacientes com AR nessa população, a PT positiva dispensa a confirmação com ELISPOT e que o tratamento da tuberculose latente deveria ser indicado. Já entre os casos de PT negativa e com anormalidade na radiografia de tórax ou naqueles com contato intradomiciliar com tuberculose ativa, o ELISPOT poderia ser realizado para identificar resultados falso-negativos.<sup>(30)</sup>

## Considerações finais

Em resumo, ainda são poucos os estudos com testes de quantificação de IFN- $\gamma$  no grupo específico de pacientes com AR. Além disso, os resultados variam bastante se considerarmos populações com diferentes prevalências de

tuberculose latente. Uma grande dificuldade em se avaliar a performance desses testes é a falta de um padrão ouro para identificar os casos verdadeiros de tuberculose latente, o que torna difícil a comparação de resultados entre estudos que utilizam diferentes definições. Outra dificuldade é a falta de padronização do ponto de corte para a PT nos estudos, alguns autores utilizando 5 mm e outros utilizando 10 mm para definir resultados positivos.

No caso relatado, foi realizada pesquisa para tuberculose latente conforme as orientações brasileiras atuais, com o levantamento da história de contatos anteriores e realização de radiografia de tórax e de PT. Este caso ilustra a possibilidade dos pacientes com AR apresentarem tuberculose ativa após o uso de bloqueadores do TNF mesmo sem infecção latente identificada pelos métodos utilizados atualmente no Brasil. Demonstra ainda a demora do diagnóstico correto de tuberculose, situação comum mesmo em um país com alta incidência da doença. Chama a atenção, então, para a necessidade de se estabelecer novas ferramentas de diagnóstico e de manejo nesse grupo de pacientes e, principalmente, a necessidade de acompanhamento do paciente após o início da medicação quanto ao surgimento de sintomas sugestivos de tuberculose ativa.

## Referências

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization Global [cited 2009 Sep 5]. Global Tuberculosis Control - A short update to the 2009 report. Available from: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en)
2. DATASUS [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2009 Sep 5]. TUBERCULOSE - Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net. Available from: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinanmet/tuberculose/bases/tubercbmet.def>
3. Conde MB, de 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.
4. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(3):148-55.
5. Lipski PE. Artrite reumatóide. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al, editors. *Harrison: Princípios de Medicina Interna.* Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2006. p. 2064-73.

6. Bértolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F, Lima FAC, Laurindo IM, et al. Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol.* 2007;47(3):151-9.
7. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum.* 2002;46(2):328-46.
8. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2001;344(12):907-16.
9. Toussiot E, Wendling D. The use of TNF-alpha blocking agents in rheumatoid arthritis: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8(13):2089-107.
10. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):478-86.
11. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1994;344(8930):1105-10.
12. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwietzman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;345(15):1098-104.
13. Wallis WJ, Burge DJ, Sabath D, Gardiner M. Tuberculosis reports with etanercept (Enbrel) therapy [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2001;44 Suppl 9:S78.
14. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax.* 2005;60(10):800-5.
15. Provenzano G, Ferrante MC, Simon G. TB screening and anti-TNF alpha treatment. *Thorax.* 2005;60(7):613.
16. Sezer I, Kocabas H, Melikoglu MA, Arman M. Positiveness of purified protein derivatives in rheumatoid arthritis patients who are not receiving immunosuppressive therapy. *Clin Rheumatol.* 2009;28(1):53-7.
17. Teixeira HC, Abramo C, Munk ME. Immunological diagnosis of tuberculosis: problems and strategies for success. *J Bras Pneumol.* 2007;33(3):323-34.
18. Ponce de León D, Acevedo-Vásquez E, Sánchez-Torres A, Cucho M, Alfaro J, Perich R, et al. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(9):1360-1.
19. Sezer I, Kocabas H, Melikoglu MA, Arman M. Positiveness of purified protein derivatives in rheumatoid arthritis patients who are not receiving immunosuppressive therapy. *Clin Rheumatol.* 2009;28(1):53-7.
20. Marques CD, Duarte AL, Lorena VM, Souza JR, Souza W, Gomes YM, et al. Resposta atenuada ao PPD no diagnóstico de infecção tuberculosa latente em pacientes com artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol.* 2009;49(2):121-5.
21. Greenberg JD, Reddy SM, Schloss SG, Kurucz OS, Bartlett SJ, Abramson SB, et al. Comparison of an in vitro tuberculosis interferon-gamma assay with delayed-type hypersensitivity testing for detection of latent *Mycobacterium tuberculosis*: a pilot study in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35(5):770-5. Erratum in: *J Rheumatol.* 2008;35(5):943.
22. Chen DY, Shen GH, Hsieh TY, Hsieh CW, Lan JL. Effectiveness of the combination of a whole-blood interferon-gamma assay and the tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients receiving adalimumab therapy. *Arthritis Rheum.* 2008;59(6):800-6.
23. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet.* 2000;356(9235):1099-104.
24. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(1):59-64.
25. 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 gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA.* 2005;293(22):2756-61.
26. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S, Gutierrez C, Cucho M, Alfaro J, et al. Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. *J Rheumatol.* 2008;35(5):776-81.
27. Matulis G, Jüni P, Villiger PM, Gadola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a *Mycobacterium tuberculosis* antigen-specific interferon gamma assay. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(1):84-90.
28. Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D, Fiorelli C, Fiori G, Melchiorre D, et al. QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. *Eur Respir J.* 2009;33(3):586-93.
29. Sellam J, Hamdi H, Roy C, Baron G, Lemann M, Puéchal X, et al. Comparison of in vitro-specific blood tests with tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis before anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(12):1610-5.
30. Marques CD, Duarte AL, de Lorena VM, Souza JR, Souza WV, de Miranda Gomes Y, et al. Evaluation of an interferon gamma assay in the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2009. Epub 2009 Apr 11.



### ***Sobre os autores***

---

***Daniela Graner Schuwartz Tannus Silva***

Médica Pneumologista. Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.

***Bruna Daniella de Souza Silva***

Mestranda em Medicina Tropical. Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.

***Ana Paula Junqueira-Kipnis***

Professora Adjunta. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.

***Marcelo Fouad Rabahi***

Professor Adjunto. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.