

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO**  
**CENTRO DAS CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**

**ANA MARIA PEREIRA**

**DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE LATENTE EM PESSOAS COM**  
**ARTRITE REUMATÓIDE, ATRAVÉS DOS TESTES TUBERCULÍNICO E**  
**INTERFERON - GAMMA RELEASE ASSAYS**

**VITÓRIA - 2011**

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)  
(Biblioteca Central da Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

---

Pereira, Ana Maria, 1953-

P436d Diagnóstico de tuberculose latente em pessoas com artrite reumatóide, através dos testes Tuberculínico e Interferon : Gama Release Assays / Ana Maria Pereira. – 2011.

141 f. : il.

Orientadora: Eliana Zandonade.

Coorientadora: Valéria Valim.

Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Artrite reumatóide. 2. Tuberculose. 3. Teste tuberculínico.  
4. Interferon. I. Zandonade, Eliana. II. Valim, Valéria.  
III. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 614

---

**ANA MARIA PEREIRA**

**DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE LATENTE EM PESSOAS COM  
ARTRITE REUMATÓIDE, ATRAVÉS DOS TESTES TUBERCULÍNICO E  
INTERFERON - GAMMA RELEASE ASSAYS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Saúde Coletiva do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>.Dr<sup>a</sup> Eliana Zandonade

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>.Valéria Valim

**VITÓRIA - 2011**

**ANA MARIA PERERIA**

**DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE LATENTE EM PESSOAS COM  
ARTRITE REUMATÓIDE, ATRAVÉS DOS TESTES TUBERCULÍNICO E  
INTERFERON - GAMMA RELEASE ASSAYS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós - Graduação em Saúde Coletiva do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Aprovada em 18 de novembro de 2011

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Eliana Zandonade – Orientadora  
Universidade Federal do Espírito Santo

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Valéria Valim – Co-orientadora  
Universidade Federal do Espírito Santo

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ethel Leonor Noia Maciel  
Universidade Federal do Espírito Santo

---

Prof Dr Max Victor Carioca Freitas  
Universidade Federal do Ceará

## AGRADECIMENTOS

Tenho muito a agradecer. Na verdade só tenho motivos para agradecer. Agradecer a Deus, pelo milagre da vida e pelas oportunidades que me foram dadas, não só pelo privilégio de poder estudar, mas pela saúde, força e disposição para vencer os obstáculos que se interpuseram no caminho. Por encontrar pessoas maravilhosamente plantadas em minha vida, que a cada dificuldade estavam lá para me apoiar. Seria impossível citar todos os nomes, porque foram muitos. Começo então pela família, meus pais que me mostraram a importância da educação e me proporcionaram os meios de obtê-la. Um agradecimento muito especial à minha mãe, que além de ter me transmitido seu gosto pela leitura, ofereceu-me seu incondicional apoio, em todos os momentos da minha vida. Apoio que, em muitas ocasiões, foi decisivo para que pudesse ser viabilizado um projeto profissional. Mãe, amo muito você. Agradeço aos meus filhos Alberto, Gabriel e Fernando, meus maiores amores. Porque, embora roubados na sua infância da minha presença constante, se tornaram adultos bons e presentes na minha vida. Agradeço à minha nora Mitsue pela amizade e o carinho que me dispensa. Não são todas as sogras que têm este privilégio! Agradeço a minha rede de apoio doméstico, Natalina, Lindinalva e Vilma, que me aliviaram de tarefas que me roubariam tempo necessário à dedicação ao mestrado.

Agradeço ao colega reumatologista, Dr Luiz Fernando de Souza Passos, pela generosidade e paciência em orientar e incentivar meus primeiros passos como profissional. A sua postura como profissional e ser humano, certamente

serviram de modelo para muitos, para mim com certeza. Foi um privilégio tê-lo como orientador e amigo.

Agradeço aos meus colegas de trabalho, médicos, enfermeiros e administrativos que me incentivaram a iniciar o mestrado, e toleraram meus momentos de cansaço e de stress. E aos amigos que compreenderam a minha falta de disponibilidade, e ainda assim continuaram amigos e disponíveis.

Agradeço a todos os professores do PPGASC que contribuíram oferecendo as ferramentas necessárias para que eu pudesse me tornar mestre.

Agradeço a todos que deram sua contribuição de alguma forma na operacionalização do projeto Quantiferon & PPD. Wildner e Mirella, acadêmicas de medicina do projeto de iniciação científica, que ao meu lado trabalharam na inclusão dos sujeitos da pesquisa; as técnicas de enfermagem Jaqueline e Lucenita que realizaram a coleta de sangue e auxiliaram na organização; a bióloga Maria de Fátima Bissoli, do laboratório de imunologia do HUCAM que executou a 1ª fase dos exames Quantiferon e ao Dr Max Victor Carioca Freitas que gentilmente recebeu nosso material na Universidade Federal do Ceará para realizar a última etapa do exame. Agradeço a equipe do programa de tuberculose do HUCAM, nas pessoas da técnica Alberta por realizar os testes tuberculínicos e do Dr Valdério Dettoni e da Enf. Geisa Fregona pelo apoio operacional e por contribuírem na discussão do projeto e dos resultados. Ao Laboratório Pretti e em especial ao Dr. Renato Pretti pela realização dos exames de VHS e PCR como cortesia para nosso estudo. E finalmente aos pacientes, sem a concordância dos quais não seria possível desenvolver este trabalho.

Agradeço aos meus colegas de turma do mestrado pelo tempo que partilhamos e pelo incentivo mútuo nos momentos de desânimo.

Agradeço a Dr<sup>a</sup> Valéria Valim, minha co-orientadora e amiga, que foi a maior entusiasta da realização do meu mestrado. Além de se empenhar em demolir minha resistência à idéia do mestrado, participou ativamente em todo o processo da pesquisa que deu origem a esta dissertação.

E por fim, agradeço a Prof<sup>a</sup> Eliana Zandonade, que além de ter sido uma orientadora competente e presente, participou do projeto Quantiferon & PPD desde o início. Sua participação se deu desde o desenho do estudo e o cálculo amostral até a análise dos dados obtidos, partilhando a inquietação sobre a interpretação dos resultados e propondo caminhos para sua elucidação. Durante todo o período de convivência com a professora Eliana, recebi dela incentivo, reconhecimento aos meus esforços, críticas construtivas e pude desfrutar do seu excelente padrão técnico e de sua dedicação. É realmente uma pessoa especial, que Deus a abençoe.

## RESUMO

O uso de agentes biológicos anti-TNF- $\alpha$  para tratamento de artrite reumatóide (AR) está implicado no aumento da incidência de tuberculose (TB), exigindo muita prudência na sua prescrição. Portanto, é indispensável rastrear TB antes do início do anti-TNF- $\alpha$ . Os pacientes com AR apresentam disfunção dos linfócitos T, o que pode prejudicar a resposta cutânea tardia ao teste tuberculínico (TT). Mais recentemente outros testes, ex-vivo, estão sendo usados para diagnosticar TB latente (TBL), são eles os IGRAs (Interferon - Gamma Release Assays). Talvez os IGRAs possam ser úteis no diagnóstico de TBL em pacientes com AR. Dessa forma, a autora se propôs a desenvolver um estudo transversal comparativo entre pacientes com AR do Espírito Santo e grupo de comparação saudável (sem AR), em relação à positividade dos testes TT (PPD RT23) e QuantiFeron-TB Gold In Tube (QTF-TB GIT) – assim como comparar os testes entre si. E realizar uma revisão sistemática sobre a positividade e concordância entre TT e IGRAs em pacientes com AR, com a finalidade de conhecer os resultados de estudos que utilizaram TT e IGRA em populações com AR. A revisão foi realizada nas fontes LILACS, Scielo, Cochrane e Medline, com os descritores pré-definidos, nos idiomas português, inglês e espanhol, e foram aceitas publicações nos mesmos idiomas. Foi realizada a descrição das características metodológicas dos estudos, apresentados os resultados dos testes realizados por cada um, com suas respectivas análises estatísticas. Foram ainda apresentadas as análises estatísticas de concordância entre os testes. O nível de significância adotado foi de 0,05. Após exclusão dos artigos que não foram elegíveis, 19 publicações foram selecionadas para análise. Não houve uniformidade em relação às características metodológicas dos estudos incluídos nesta revisão. O desenho, em sua maioria foi do tipo comparativo, 3 foram corte transversal e um foi corte prospectiva. O tamanho da amostra, no grupo de AR, variou de 25 a 112 sujeitos. A composição do grupo de comparação também foi variável. Sujeitos saudáveis, sujeitos com outras doenças reumáticas e até mesmo pacientes com tuberculose compuseram os grupos. Os testes utilizados, tanto PPD, quanto IGRAs foram de tipos diferentes. Não houve uniformidade também em relação aos resultados dos testes, tanto nas proporções de positividade no grupo AR, que variou de 10,4% a 69,7% para o TT e 6,9% a 44,6% para os IGRAs, quanto na diferença ou semelhança com grupos de comparação. A concordância entre os TT e IGRAs foi analisada em poucos estudos, que se mostraram contraditórios. Em relação ao estudo realizado pela autora em pacientes com AR do Espírito Santo (ES), foi adotado o valor de  $\geq 5\text{mm}$  para o grupo com AR e  $\geq 10\text{mm}$  para o grupo sem AR como reator para TT. Para variáveis qualitativas, utilizaram-se os testes Qui-quadrado e para as quantitativas, o teste t - Student para comparação dos grupos com e sem AR. Quando o grupo AR foi estratificado pelas condições: atividade da doença e imunossupressão por tratamento, utilizou-se o teste exato de Fisher para atividade da doença e Qui-quadrado para imunossupressão. Para a análise estatística realizada para avaliar concordância entre o PPD RT23 e o QTF-TB GIT utilizaram-se o teste Kappa e para a discordância o teste de McNemar. Foi considerado significativo o valor de  $p \leq 0,05$ , em todos os testes. O TT foi reator em 40,8% do grupo com AR e em 25% do grupo sem AR ( $p = 0,187$ ) e o QTF-



TB GIT foi positivo em 2 (4%) do grupo com AR e 3 (7,1%) do grupo sem AR ( $p = 0,5078$ ). Também não foi encontrada diferença significativa em relação à reatividade ao TT em AR quando comparados os estratos estar ou não com doença em atividade (0,64). Porém houve diferença significativa entre os estratos estar ou não imunossuprimido, com melhor resposta nos não imunossuprimidos ( $p = 0,032$ ). Os grupos com e sem AR não mostraram concordância estatisticamente significativa entre os 2 testes ( $K = 0,116$ ;  $p = 0,082$  (AR);  $K = 0,217$ ;  $p = 0,083$  (sem AR)). A discordância foi estatisticamente significativa, em ambos os grupos pelo teste McNemar ( $p = 0,001$  (AR);  $p = 0,039$  (sem AR)). Quando avaliado a amostra total (com AR + sem AR) foi encontrada concordância baixa, porém significativa entre os testes ( $K = 0,146$ ;  $p = 0,024$ ), e discordância também significativa ( $p = 0,001$ ). Conclusão: A revisão sistemática mostrou grande heterogeneidade entre os estudos, não tendo sido possível tirar conclusões a cerca do desempenho dos testes TT e IGRAs em pessoas com AR, devido à falta de consenso entre os resultados. O estudo realizado em pacientes com AR do ES, não encontrou diferença entre os grupos com e sem AR em relação a reatividade ao TT, assim como a positividade do QTF-TB GIT. A atividade da doença não interferiu na resposta ao TT, entretanto o tratamento imunossupressor sim. Para melhor avaliar a utilidade dos testes estudados em pessoas com AR, serão necessários mais estudos longitudinais e prospectivos, em populações com diferentes prevalências e cobertura vacinal para TB, e com amostra estratificada por características da AR como: atividade e gravidade da doença e grau de imunossupressão pelo tratamento.

Palavras chave: Artrite Reumatóide, Tuberculose, Teste Tuberculínico, Interferon.

## ABSTRACT

The use of anti-TNF- $\alpha$  biologic agents to treat rheumatoid arthritis (RA) is implicated in the increase of tuberculosis (TB) incidence, requiring caution in its prescription. Thus, it is necessary to screen TB before beginning the anti-TNF- $\alpha$  treatment. RA patients show T lymphocyte dysfunction which may harm the late cutaneous response to tuberculin test skin (TST). More recently, other tests, *ex vivo*, have been used to diagnose latent TB (LTB), these tests are IGRAs (Interferon - Gamma Release Assays), which may be useful to diagnose LTB in RA patients. Thus, the author set out to undertake a comparative cross-sectional analysis between RA patients and a healthy comparison group (without RA), in relation to the positivity of tests to diagnose LTB – PPD RT23 QuantiFeron-TB Gold In Tube (QTF-TB GIT) – as well as a comparison among tests. And make a systematic review of the positivity and agreement between TT and IGRAs in patients with RA, with the aim of identifying the results which used TT and IGRA in populations with RA. The review used the LILACS, Scielo, Cochrane and Medline sources with pre-defined descriptors in Portuguese, English and Spanish, having accepted publications in these languages. The description of the methodological characteristics of the studies was made, the results of the tests in each study were presented with their respective statistical analyses. The analyses of statistical agreement among tests were also presented. The level of significance adopted was 0.05. After the exclusion of the articles which were not eligible, 19 publications were selected for analysis. No uniformity among the studies included in the review was found in relation to the methodological characteristics. The design was mostly comparative, 3 were cross-sectional and one was longitudinal coorte, the sample size in the RA group varied between 25 and 112 subjects. The composition of the comparison group also varied. Healthy subjects, subjects with other rheumatic diseases and even patients with tuberculosis were part of the groups. The tests used, both PPD and IGRAs, were of different types. No uniformity found in relation to the tests results, be it in the proportion of positivity in the RA group, which varied between 10,4% and 69,7% for the TT and 6,9% to 44,6% for the IGRAs or in the difference or similarity with comparison groups. The agreement between the TT and IGRAs was analyzed in a few studies which proved contradictory. Regarding the study conducted by the author in patients with RA in Espírito Santo (ES), the  $\geq 5\text{mm}$  value was adopted for the reactor TT for the RA group and the  $\geq 10\text{mm}$  value was adopted for the group without RA. Chi-Square tests were used for the qualitative variables and t-Student tests for the quantitative, to compare groups with and without RA. As for the RA group, it was stratified by conditions: activity of disease and immunosuppression by treatment, Fisher's exact test was used for the activity of the disease and Chi-Square for immunosuppression. The Kappa test was used to statistically analyze the agreement between PPD RT23 and QTF-TB GIT and the McNemar test was used for disagreement. The value of significance for  $p$  was  $p \leq 0.05$ , in all tests. The TT was reactive in 40.8% in the group with RA and 25% in the group without ( $p = 0.187$ ) and the QTF-TB GIT was positive in 2 (4%) of the group with RA and 3 (7.1%) in the group without RA ( $p = 0.5078$ ). No significant difference was found for reactivity to TT in RA when compared with strata with or without the disease in action (0,64).

However, a significant difference was found for the immunosuppressed and not immunosuppressed strata, with a better response to the not immunosuppressed group ( $p=0,032$ ). The groups with and without RA did not show statistically significant agreement between the 2 tests ( $K = 0,116$ ;  $p = 0,082$  (RA);  $K = 0,217$ ;  $p = 0,083$  (without RA)). A statistically significant disagreement was found for both groups with McNemar test ( $p = 0,001$  (RA);  $p = 0,039$  (without RA)). When the total sample was analyzed (with RA + without RA), a low but statistically significant agreement was found between tests ( $K = 0,146$ ;  $p = 0,024$ ), and also a significant disagreement ( $p = 0,001$ ). Conclusion: The systematic review showed great heterogeneity among studies which does not enable conclusions regarding the performance of TT and IGRAs in people with RA, due to the lack of consensus among results. The study with patients with RA in ES did not show any difference between groups with and without RA in relation to reactivity to TT, as well as positivity of QTF-TB GIT. The activity of the disease did not interfere with the response to the TT, nevertheless the treatment immunosuppressor did. So as to better assess the usefulness of the tests studied in people with RA, more longitudinal and prospective studies are needed, in populations with different prevalence levels and vaccine coverage for TB, and with stratified sample for characteristics of RA such as: activity and severity of disease and level of immunosuppression by treatment.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Tuberculosis Infection, Tuberculin Skin Test, Interferon.

**LISTA DE FIGURAS**

<b>FIGURA</b>		<b>PAG</b>
FIGURA 1	Esquema sobre a Patogenia da AR	23
FIGURA 2	Incidência de TB no Brasil por Regiões	33
FIGURA 3	Incidência de TB no Brasil por Unidade Federada	33
FIGURA 4	Tentativa de Classificar TB, segundo estágio de Infecção e Doença	36
FIGURA 5	Aplicação e Leitura do PPD	38
FIGURA 6	Operacionalização do QuantiFeron	40

**FIGURAS DO ARTIGO 1**

FIGURA 1	Fluxograma de Busca de Artigos	54
FIGURA 2	Fluxograma dos Artigos Eleitos para Leitura na Íntegra	56

**LISTA DE TABELAS**

<b>TABELAS</b>		<b>PAG</b>
TABELA 1	Critérios de classificação de AR, 1987	26
TABELA 2	Critérios de classificação de AR, 2010	28
TABELA 3	Drogas usadas no tratamento de AR	30
TABELA 4	Resposta ao TT de acordo com medida da reação	38
TABELA 5	Indicação para tratamento de TBL de acordo com medida do TT e com o risco	42

**TABELA DO ARTIGO 1**

TABELA 1	Descrição dos estudos	58
TABELA 2	Positividade dos testes tuberculínicos	62
TABELA 3	Média das medidas do TT	64
TABELA 4	Resultados dos IGRAs	67
TABELA 5	Concordância entre os TT e IGRAs	71

**TABELA DO ARTIGO 2**

TABELA 1	Perfil sociodemográfico dos grupos com e sem AR	91
TABELA 2	Descrição dos pacientes com AR	100
TABELA 3	Exposição à TB intradomiciliar e vacinação BCG	101
TABELA 4	Resultados de PPD RT23 e Quantiferon -TB Gold In Tube no grupo com e sem AR	102
TABELA 5	Concordância entre PPDRT23 e Quantiferon-TB Gold In Tube	104

**LISTA DE ABREVIATURAS**

ANTI-CCP	ANTI- PEPTÍDEO CITRULINADO CÍTRICO
ANTI – TNF $\alpha$	ANTI - FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA
AR	ARTRITE REUMATÓIDE
DAS 28	DISEASE ACTIVITY SCORE EM 28 ARTICULAÇÕES
FLS	FIBROBLASTOS-LIKE SINOVIÓCITOS
FR	FATOR REUMATÓIDE
HLA	ANTÍGENOS LEUCOCITÁRIOS HUMANOS
IGRA	INTERFERON GAMMA RELEASE ASSAY
IL	INTER-LEUCINA
OMS	ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE
PPD	DERIVADO PURIFICADO DE PROTEÍNA
PTPN22	PROTEÍNA TIROSINA FOSFATASE 22
QTF	QUANTIFERON
QTF GIT	QUANTIFERON GOLD IN TUBE

QTF G1;G2;G3	QUANTIFERON 1ª; 2ª ; 3ª GERAÇÕES
RANKL	ATIVADOR DE RECEPTOR DE SUPERFÍCIE DO NFKB LIGANTE
STAT-4	TRANSDUTOR DE SINAL E ATIVADOR DE TRANSCRIÇÃO 4
TB	TUBERCULOSE
TBL	TUBERCULOSE LATENTE
TLR	RECEPTORES QUE RECONHECEM PADRÕES ESPECÍFICOS MOLECULARES E ATIVAM SISTEMA IMUNE INATO
TNFR I E TNFR II	RECEPTOR DE TNF 1 E 2
T SPOT TB	TESTE TIPO SPOT PARA DIAGNÓSTICO TB
TT	TESTE TUBERCULÍNICO



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>19</b>
1.1. ARTRITE REUMATÓIDE	19
1.1.1 Conceito e Epidemiologia	19
1.1.2 Etiopatogenia e Patologia	20
1.1.3 Manifestações Clínicas e Diagnóstico	24
1.1.4 Tratamento	29
1.2 TUBERCULOSE	32
1.2.1 Conceito, Etiologia e Epidemiologia	32
1.2.2 Patogenia e Imunidade	34
1.2.3 Tuberculose Latente	35
1.2.4 Diagnóstico de Tuberculose Latente	36
a) Teste Tuberculínico	37
b) IGRAs	39
1.3 TUBERCULOSE EM ARTRITE REUMATÓIDE	41
1.3.1 Epidemiologia	41
1.3.2 Diagnóstico e Tratamento	41
<b>2. JUSTIFICATIVA</b>	<b>44</b>
<b>3. PERGUNTA CONDUTORA</b>	<b>45</b>
<b>4. OBJETIVOS</b>	<b>45</b>
<b>5. METODOLOGIA</b>	<b>46</b>
<b>6. RESULTADO</b>	<b>46</b>
6.1 ARTIGO 1	47
6.2 ARTIGO 2	88

<b>7.</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	117
<b>8.</b>	<b>REFERÊNCIAS</b>	118
<b>9.</b>	<b>ANEXOS</b>	127
	9.1 Aprovação CEP	128
	9.2 Termo de Consentimento - Paciente	129
	9.3 Termo de Consentimento - Controle	132
	9.4 Formulário do Paciente	135
	9.5 Formulário do Controle	140
	9.6 Termo de Submissão de artigo	142

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. ARTRITE REUMATÓIDE

#### 1.1.1 Conceito e epidemiologia

A artrite Reumatóide é uma doença inflamatória crônica, auto-imune, que acomete principalmente o aparelho locomotor, podendo levar a alterações articulares, com limitações funcionais e sequelas. Contudo é uma doença sistêmica, que pode acometer outros órgãos e sistemas, aumentando seu grau de morbi-mortalidade. Sua etiologia é desconhecida e sua patogenia é complexa [1].

Artrite Reumatóide (AR) é a mais comum das artrites inflamatórias, acometendo indistintamente todas as etnias. É mais freqüente entre as 3ª e 5ª décadas de vida. O sexo feminino é acometido 2 a 3 vezes mais que o masculino. Há maior concentração de casos em membros de uma mesma família, principalmente em gêmeos monozigóticos, onde pode chegar a 15% [2]. Sua prevalência varia nas diversas populações. Nas populações da Europa e dos Estados Unidos a prevalência varia de 0,5% a 1%, sendo maior em algumas populações nativas americanas, onde a prevalência estimada é superior a 5%. Em populações asiáticas a prevalência de AR é menor, segundo estudos nestas populações, incluindo Japão e China, que revelaram prevalência entre 0,2% a 0,3% [3,4]. No Brasil, 3 estudos foram publicados, sendo um estudo multicêntrico em amostras populacionais das macro-regiões do Brasil encontrou prevalência entre 0,2 a 1% [5]. Outro estudo, transversal realizado na cidade de Montes Claros, MG, a prevalência estimada foi de 0,5% [6] e por fim um estudo realizado no estado de São Paulo, em imigrantes

japoneses e seus descendentes diretos, encontrou taxa de 0,2%, semelhante a da população de origem [7].

### 1.1.2. Etiopatogenia e patologia

Fatores genéticos e ambientais são claramente implicados na etiologia e patogenia da AR. Os fatores que demonstram mais forte associação com suscetibilidade à AR são o epítipo compartilhado HLA-DRB1 e a exposição ao tabaco [8].

Foi descrito maior prevalência de AR associada à subpopulação de leucócitos DR4 na maioria da população do oeste europeu e DR1 nas populações da Espanha, Basca e de Israel. Há ainda associação com o antígeno HLA - DR3. O HLA-DR4 está associado a pior prognóstico [1]. A contribuição do HLA-DRB1 na hereditariedade geral da AR é estimada em um terço. Associações genéticas não-HLA com AR incluem PTPN22 (proteína tirosina fosfatase 22), TNFAIP3 (fator de necrose tumoral alfa proteína 3), TRAF-1 (fator 1 associado ao fator de necrose tumoral), STAT-4 (transdutor de sinal e ativador da transcrição-4). O gene PTPN22, localizado no cromossoma 1 e o STAT-4 possuem forte evidência desta associação. O HLA e o PTPN22 juntos respondem por cerca de metade da suscetibilidade genética à AR [2,9].

O tabaco é o fator ambiental mais fortemente relacionado com AR. Seu possível mecanismo é a inflamação crônica das vias aéreas com ativação da imunidade inata e consequente produção de anticorpos, principalmente o anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) [8,10,11]. Os agentes infecciosos como bactérias e vírus, especialmente vírus de Epstein-Barr, há muito tempo são

considerados candidatos a fator desencadeante da AR, mas até o momento não há comprovação [1,2].

O seu órgão alvo primário é a membrana sinovial (MS), nela ocorre aumento da celularidade, da vascularização e do infiltrado de células imunoinflamatórias. Nos últimos anos, os vasos da MS tem ganhado destaque na patogênese da AR. Uma hipótese é de que a alteração da permeabilidade vascular local possa fornecer uma rota pela qual uma propensão sistêmica auto-imune torne-se focada na sinóvia. O aumento da demanda metabólica e a hipóxia, ocasionadas pela expansão dos tecidos inflamados, leva a angiogênese dentro do revestimento sinovial hipertrofiado. O fator de crescimento endotelial vascular e a angiopoetina-2 juntos promovem uma proliferação invasiva de células endoteliais e a inibição deste processo pode ser um dos mecanismos de atividade das drogas anti-TNF- $\alpha$  [2,12].

O papel da auto-imunidade na AR foi inicialmente percebida pela presença do auto-anticorpo, Fator Reumatóide (FR), presente no soro destes pacientes, o que sugere auto-reatividade de células B. Contudo, as alterações inflamatórias decorrem tanto da imunidade humoral quanto da celular.

As alterações mediadas pela imunidade humoral se revelam principalmente pela presença do FR e do anticorpo contra peptídeos citrulinados cíclicos (anti - CCP). O FR está presente em cerca de 70% dos pacientes com AR. A especificidade do anti - CCP para diagnóstico de AR varia de 96-98% e a sensibilidade em torno de 68% [13]. Anti - CCP pode anteceder o início da doença por vários anos, está associado à doença mais grave e mais erosiva e pode ser encontrado na sinóvia reumatóide, apontando para seu possível papel

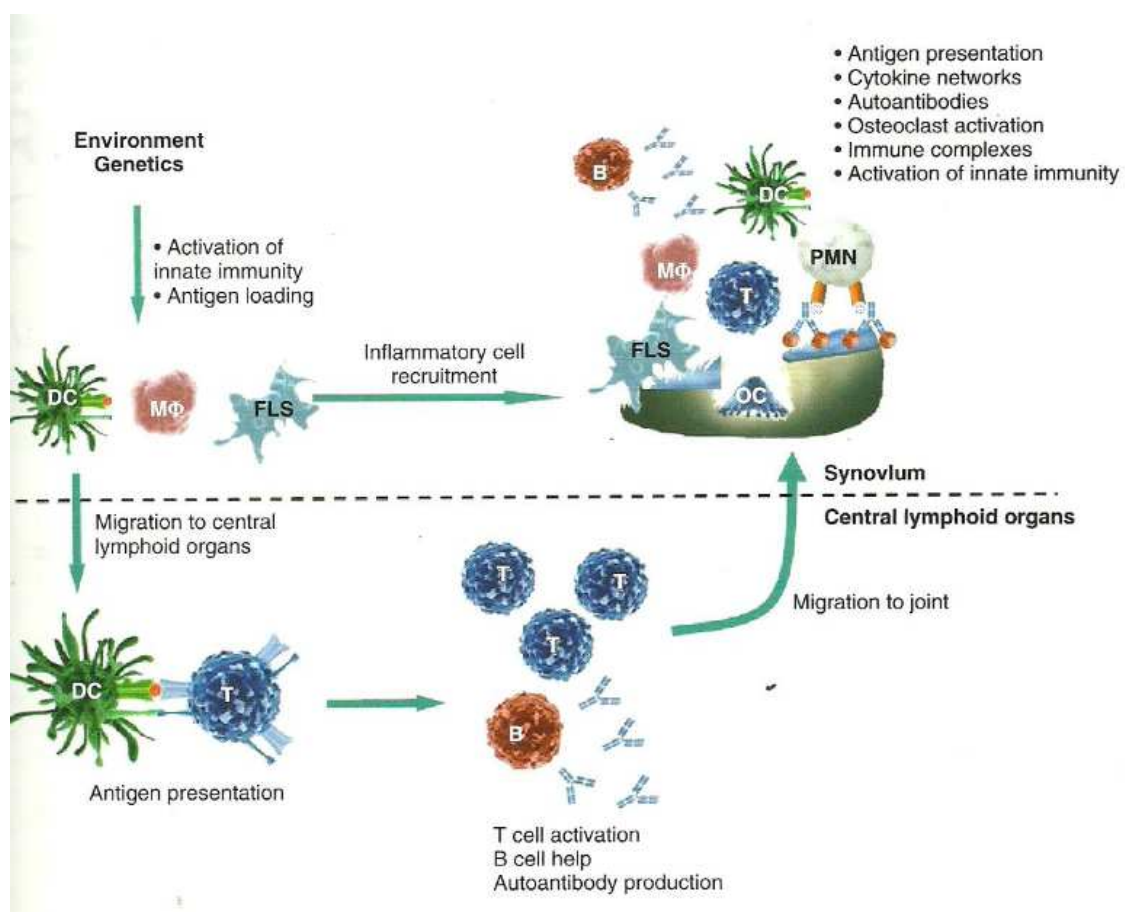
patogenético. O sucesso do rituximab no tratamento da AR confirma a importância das células B na patogênese da doença, inclusive estando associada a redução dos títulos do FR [2,14].

A participação celular é observada pela presença de células T na MS, pela associação da doença com os antígenos leucocitários humanos (HLA) e pela presença das várias citocinas produzidas por linfócitos. As células T são o tipo celular mais abundante na sinóvia reumatóide, compreendendo 30-50% das células do tecido sinovial. O linfócito T CD4<sup>+</sup>, tipo efetor Th1 é o principal subgrupo de linfócito encontrado na MS reumatóide, embora o CD8<sup>+</sup> também esteja presente e possa ter importância patogênica. Nos indivíduos anti-CCP positivo já está estabelecido a associação genética que implica as células Th1 no processo de doença. Células Th1 secretam Interferon gama (IFN- $\gamma$ ) e Interleucina 2 (IL-2), células Th2 secretam IL-4 e células Th17 secretam IL-17 em meio contendo IL-6, fator de crescimento tumoral beta (TGF $\beta$ ) e IL-23. Vários estudos têm encontrado IL-17 no sangue e MS de pacientes com AR e correlação entre seus níveis sinoviais e dano articular. Células T reguladoras têm importante papel na tolerância imunológica e modulação da resposta imune. Elas estão em número aumentado na MS de AR e há evidências que sugerem que isto possa refletir seu comprometimento funcional dentro do microambiente auto-imune que deveriam suprimir [1,2,15].

A linhagem celular monócitos-macrófagos e fibroblastos-like sinoviócitos (FLS), através de desregulação da produção de citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e IL-1 na MS reumatóide, são importantes efetores da destruição da cartilagem e do osso na AR. Citocinas pró-inflamatórias induzem a secreção, pelos condrócitos, de enzimas que

degradam diretamente a cartilagem e aprimoram a atividade dos osteoclastos, responsáveis pela erosão óssea periarticular [2,16].

Embora macrófagos e fibroblastos da MS também produzam citocinas supressivas da inflamação como IL-10, TGF- $\beta$ , receptores solúveis (TNF- $\alpha$ ) e proteínas de ligação (IL-18), a concentração é abaixo do necessário para suprimir a inflamação [1].



Fonte: Primer on the Rheumatic Diseases, Thirteenth Edition, 2008, pg 131 <sup>(1)</sup>.

Figura 1 – Esquema sobre a patogênese da AR.

Algumas citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6, já comprovaram sua importância na patogênese da AR, através de tratamentos realizados com bloqueadores destas substâncias. Muitas outras citocinas podem ter importante papel ainda não comprovado [1].

O TNF- $\alpha$  é parte de um grande grupo de citocinas relacionadas conhecido como superfamília TNF. Na AR, TNF- $\alpha$  é principalmente produzido por macrófagos sinoviais e o estímulo para iniciar o processo não está bem definido, mas provavelmente envolve os TLRs, família de receptores que reconhece padrões específicos moleculares e ativam o sistema imune inato, e outras citocinas como por exemplo IL-15. O TNF- $\alpha$  pode ligar-se a 2 receptores (TNF-RI e TNF-RII) para induzir a liberação de metaloprotease e outras citoquinas por fibroblastos. Reduz a síntese de proteoglicanas pelos condrócitos e promove a diferenciação de monócitos em osteoclastos na presença de RANKL (ativador de receptor de superfície do NF $\kappa$ B – ligante). O TNF- $\alpha$  é uma molécula importante para defesa do hospedeiro a agentes infecciosos. O tratamento com agentes bloqueadores do TNF- $\alpha$  pode favorecer o aparecimento de infecções oportunistas, inclusive reativação de tuberculose latente (TBL) e imunovigilância tumoral deficiente [1].

### 1.1.3. Manifestações clínicas e diagnóstico

Mais comumente a AR tem início insidioso com dor e edema articular, que permanecem por várias semanas ou meses. O padrão típico de envolvimento articular é o de pequenas articulações das mãos e pés, punhos, cotovelos e joelhos, de forma simétrica, pior pela manhã, aliviando no decorrer do dia com os movimentos. A presença de rigidez matinal prolongada corrobora o



diagnóstico e é útil para avaliar o tratamento, já que diminui com a redução da atividade inflamatória. Além dos sintomas musculoesqueléticos, a AR inicial apresenta sintomas constitucionais como febre baixa, fadiga e emagrecimento em cerca de um terço dos pacientes [17]. Manifestações extra-articulares surgem mais tardiamente em 40% dos casos, dentre elas os nódulos reumatóides; dispnéia e dor torácica por comprometimento pleuropumonar; hiperemia e dor ocular, devido à esclerite; sintomas de secura oral e ocular por síndrome de Sjögren secundário [18]. Há alta incidência de eventos cardiovasculares em pacientes com AR, provavelmente relacionada à acelerada aterosclerose devido à condição inflamatória crônica sistêmica e/ou vascular [1,19,20].

O diagnóstico da AR é eminentemente clínico. Não contamos com nenhum exame laboratorial ou de imagem que, por si só, defina seu diagnóstico. O Colégio Americano de Reumatologia (ACR) criou critérios de classificação de AR [21] revisados em 1987 e aceitos internacionalmente (Tabela 1).

Tabela 1 - Critérios revisados em 1987 do ACR para classificação da AR.

CRITÉRIOS	DEFINIÇÃO
1. Rigidez Matinal	Rigidez articular e Peri-articular com duração mínima de 1 hora até a melhora máxima.
2. Artrite de 3 ou mais articulações	Pelo menos 3 articulações simultaneamente edemaciadas ou com derrame e dolorosas, observadas por médico. As 14 áreas possíveis são IFP, MCF, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e MTF, direita e esquerda.
3. Artrite de mãos	Pelo menos uma área edemaciada em punhos, MCF, ou IFP.
4. Artrite Simétrica	Envolvimento simultâneo da mesma articulação de ambos os lados do corpo.
5. Nódulos reumatóide	Nódulos subcutâneos, sobre proeminências ósseas, ou superfícies extensoras, ou em região justa-articular observada por médico.
6. Fator Reumatóide	Fator reumatóide positivo por método que tenha positividade em indivíduos normais < 5%.
7. Alterações Radiológicas	Que deve incluir erosões ou inequívoca descalcificação óssea periarticular, em radiografia anteroposterior de mãos e punhos

IFP: interfalangeana proximal; MCF: metacarpofalangeana; MTF: metatarsofalangeana;

ACR: Colégio Americano de Reumatologia; AR: artrite reumatóide.

Fonte: Primer on the Rheumatic Diseases, Thirteenth Edition, 2008, pg 115 <sup>(1)</sup>.

O diagnóstico de AR é definido quando o paciente preenche pelo menos 4 dos 7 critérios revisados em 1987 pelo ACR, descritos na tabela acima, sendo que os critérios de 1 a 4 deverão estar presentes por pelo menos 6 semanas.

No início do quadro, pode ser difícil diferenciar AR de outras formas de artrite, sendo considerada artrite indiferenciada ou síndrome reumatóide. No entanto, nesta fase a doença pode ser agressiva causando prejuízos ao paciente caso não seja adequadamente tratada. Deste modo, tornou-se necessário identificar sinais precoces de AR que contribuam para o diagnóstico e tratamento mais oportunos [22]. Em 2010 foi publicado por iniciativa conjunta do ACR e do EULAR (Liga Européia Contra o Reumatismo) os novos critérios para classificação de AR (Tabela 2) [23].

Nos novos critérios de classificação além dos auto-anticorpos relacionados à AR, outro dado laboratorial foi incluído, os testes de fase aguda: Proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS).

Tabela 2 - Critérios de classificação para AR de 2010 do ACR/EULAR

		<b>SCORE</b>
<b>A. ENVOLVIMENTO ARTICULAR</b>		<b>(0-5)</b>
01	grande articulação	0
02 - 10	grandes articulações	1
01 - 03	pequenas articulações (com ou sem grandes)	2
04 - 10	pequenas articulações (com ou sem grandes)	3
>10	articulações (pelo menos 1 pequena) *	5
<b>B. SOROLOGIA</b>		<b>(0-3)</b>
FR negativo	<u>E</u> Anti-CCP negativo	0
FR + em títulos baixos	<u>OU</u> Anti-CCP + em títulos baixos	2
FR + em títulos altos	<u>OU</u> Anti-CCP + em títulos alto	3
<b>C. PROVAS DE ATIVIDADE INFLAMATÓRIA</b>		<b>(0-1)</b>
CPR normal	e VHS normal	0
CPR anormal	e VHS anormal	1
<b>D. DURAÇÃO DOS SINTOMAS</b>		<b>(0-1)</b>
<6 semanas		0
≥6 semanas		1
<b>TOTAL (A+B+C+D)</b>		<b>≥ 6 = AR definida</b>

Grandes articulações: ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos; Pequenas articulações: metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais, Interfalangeana do polegar, 2ª a 5ª metatarsofalangeanas e punhos. \* Qualquer articulação, mesmo as não citadas; FR: fator reumatóide; Anti-CCP: anticorpo anti peptídeos citrulinados cíclicos; CPR: Proteína C-reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação; AR: artrite reumatóide; ACR: Colégio Americano de Reumatologia; EULAR:Liga Européia contra oReumatismo. Pacientes já classificados segundo os critérios de 1987, serão considerados como tendo diagnóstico de AR.

Fonte: 2010 Rheumatoid Arthritis classification criteria: an ACR/EULAR collaborative initiative

(23)

- População alvo:
  - 1) Quem tem pelo menos uma junta definida como sinovite (edemaciada)
  - 2) Sinovite não é explicada por outra doença
  
- AR definida se a soma dos escores das categorias A-D for  $\geq 6/10$ .

#### 1.1.4. Tratamento

Nos primeiros anos de doença, danos articulares e incapacidades ocorrem com rapidez [22]. Em virtude disto, o tratamento da AR objetiva controle efetivo e precoce da sinovite, prevenindo dano articular, incapacidade e consequências tardias da inflamação crônica, como as doenças cardiovasculares.

As classes de medicamentos utilizadas para tratar AR são: anti-inflamatórios não esteróides (AINE), utilizados como co-terapia pelo seu efeito analgésico e anti-inflamatório; drogas modificadoras da doença (DMARD) que constitui um grupo heterogêneo de medicamentos formado por drogas de várias classes farmacêuticas, que tem por função reduzir os sinais e sintomas da AR bem como retardar a progressão radiológica e o dano articular; medicamentos biológicos, também modificadores de doença, a medida que retardam a sua evolução [Tabela 3] [1,24]. E por fim os corticosteróides que possuem potente ação anti-inflamatória, tendo também papel como modificador de doença, através do seu potencial em reduzir a síntese de IL-1 e TNF- $\alpha$  [1].

Tabela 3 – Drogas utilizadas no tratamento da AR

DROGA	EVENTOS ADVERSOS IMPORTANTES	MONITORAMENTO	RECOMENDAÇÕES E CONSIDERAÇÕES
<b>Metotrexate</b>	Náuseas, diarreia, estomatite, ↑ enzimas hepáticas, mielossupressão, pneumonite, ↑ risco infecção	Hemograma, enzimas hepáticas e função renal a cada 8-12 semanas	Rastreamento de hepatite B e C; contraindicado em creatinina >2mg/dl; teratogênico
<b>Leflunomide</b>	Náuseas, diarreia, rash, alopecia, ↑ enzimas hepáticas	Hemograma, enzimas hepáticas e função renal a cada 8-12 semanas	Rastreamento de hepatite B e C; teratogênico
<b>Hidroxi Cloroquina</b>	Náuseas, diarreia, hiperpigmentação cutânea, retinopatia (rara)	Exame oftalmológico anual	Ajuste da dose em insuficiência renal
<b>Sulfassalazina</b>	Náuseas, Rash, Distensão abdominal, granulocitopenia	Hemograma, enzimas hepáticas a cada 8-12 semanas	Rastrear para deficiência de G6PD; ↓ dose em Insuficiência renal e hepática.
<b>Ouro injetável</b>	Estomatite, proteinúria, mielossupressão	Hemograma e urinoanálise antes de cada dose	
<b>Ciclosporina</b>	Nauseas, dor abdominal, nefrotoxicidade, hipertensão, hipertricose, parestesias, tremor, hipertrofia de gengiva, ↑ risco infecção	Hemograma, função renal	cetoconazol, antagonistas do Ca, bloqueadores H2: ↑ níveis de ciclosporina e anticonvulsivantes, rifampicina: ↓ níveis Contra-indicado: insuficiência renal
<b>Anti-TNFα</b> <b>Etanercept</b> <b>Infliximab</b> <b>Adalimumab</b>	Reação infusional ou no local da injeção, reativação de TBL, ↑ risco infecção oportunística, possível ↑ do risco de linfoma, rara ocorrência de desordens desmielinizante e lúpus-like.	Hemograma periódico	História prévia de exposição à TB e rastreamento com TT; evitar em insuficiência cardíaca classe III-IV (segundo NYHA)
<b>Abatacept</b>	Reação infusional, ↑ risco de sérias infecções bacterianas		Rastreamento com TT, uso cuidadoso em DPOC (↑ risco de eventos adversos e infecções graves neste grupo); evitar vacinas vivas

<b>Rituximab</b>	Reação infusional, ↑ risco de infecções	Hemograma periódico	Rastreamento para hepatite B
<b>Tocilizumabe (anti-IL-6)</b>	Reações infusionais, neutropenia, ↑ enzimas Hepáticas, ↑ dos lipídeos séricos, ↑ risco de infecções sérias, diverticulite	Hemograma, enzimas hepáticas e perfil lipídico periódicos	Rastreamento com TT

TB: tuberculose; TBL: tuberculose latente; TT: teste tuberculínico; NYHA: Associação cardiológica de New York; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; ↑: aumento; ↓: redução; AR: artrite reumatóide.

Fonte: Primer on the Rheumatic Diseases, Thirteenth Edition, 2008, pg 115 <sup>(1)</sup>.

A tabela original foi alterada com a retirada do anti-IL-1 (Anakinra), que não está disponível no Brasil e a inclusão do anti-IL-6 (Tocilizumabe).

Para seguimento do paciente, alguns parâmetros são utilizados para avaliar resposta ao tratamento. A contagem das articulações dolorosas e edemaciadas, os testes de fase aguda (PCR e VHS) e os exames de imagem. Na prática clínica o índice de atividade da AR – DAS 28 – é de grande utilidade e deve ser calculado em todas as consultas. Ele leva em conta o número de articulações dolorosas e edemaciadas, dentre 28 articulações (interfalangeanas proximais das mãos, metacarpofalangeanas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), o valor do VHS em 60' e a avaliação global de saúde feita pelo paciente, numa escala de 0 a 10, onde o valor zero é o melhor escore e o 10 o pior. O cálculo do índice DAS28 é feito com calculadora própria e o resultado é interpretado conforme o escore abaixo [25].

Doença em remissão	≤ 2,6
Atividade baixa	2,7 – 3,2
Atividade moderada	3,3 – 5,0
Atividade alta	≥ 5

## 1.2. TUBERCULOSE

### 1.2.1 Conceito, etiologia e epidemiologia

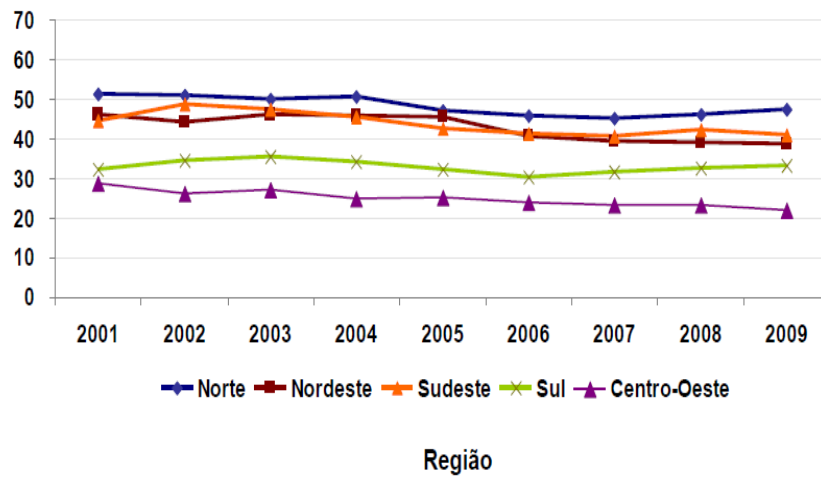
A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa de evolução crônica, que pode comprometer qualquer órgão, mas tem predileção pelos pulmões. Seu agente etiológico é o *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), descoberto por Robert Koch, em 1882.

A TB é a doença mais comum da humanidade. Em 1993 a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou - a uma emergência global, e estimou que cerca de 100 milhões de pessoas são infectadas a cada ano, com prevalência de quase 2 milhões de indivíduos em todo o mundo. A distribuição da doença nas diversas regiões do mundo é aberrante. Nos países pobres são encontrados 79% dos casos de TB e 98,7% dos óbitos por TB no mundo. Os coeficientes de incidência variam de 171 a 23 /100.000 e os de mortalidade de 60 a 2 /100.000 [26].

No Brasil em 2009 a incidência foi de 38,3 casos /100.000 habitantes e a mortalidade de 2,5 /100.000 habitantes, com diferenças marcantes nas diversas regiões geográficas, com pior situação no sudeste, norte e nordeste [Gráfico 1]. No estado do Espírito Santo a incidência em 2009 foi de 36,4 casos /100.000 habitantes [Figura 2] [27].



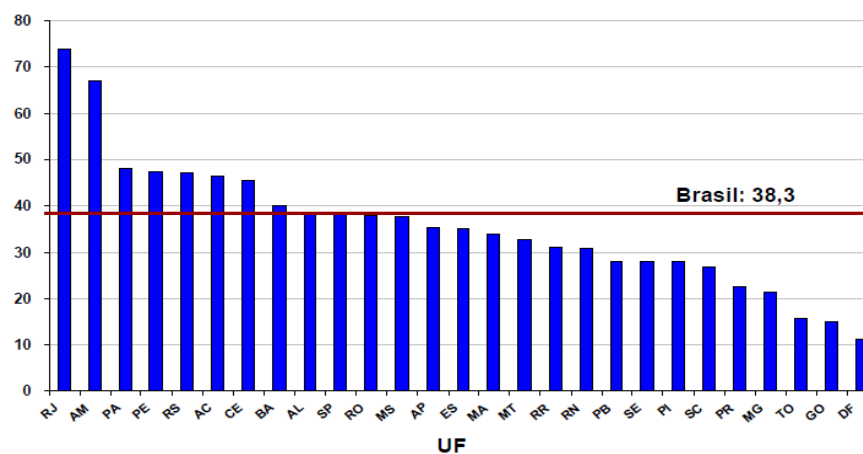
Por 100.000 hab.



Fonte: MS/SVS/SINAN. \*Dados preliminares, sujeitos a revisão

Figura 2 – Incidência de TB no Brasil por Região, de 2001 a 2009.

Por 100.000 hab.



Fonte: MS/SVS/SINAN. \*Dados preliminares, sujeitos a revisão

Figura 3 – Incidência de TB por Unidade Federada, Brasil, 2009

### 1.2.2 Patogenia e imunidade

Após a entrada do bacilo no organismo do hospedeiro, geralmente através das vias aéreas, a capacidade do *M. tuberculosis* sobreviver no pulmão depende tanto da virulência do bacilo, quanto da habilidade das células do hospedeiro para eliminá-lo. Se a resposta do hospedeiro for eficaz, o bacilo será eliminado através de vários mecanismos mediado por complexa interação entre macrófagos, linfócitos e citocinas [26].

O macrófago é a primeira célula na cadeia dos mecanismos de defesa iniciais a atuar. Ele fagocita o *M. tuberculosis* dentro do alvéolo e a partir daí o bacilo poderá morrer ou ter seu crescimento inibido. Os macrófagos também exercem a importante função de células apresentadoras de antígenos. As citocinas podem ampliar a atividade do macrófago, estimulando a fagocitose e a capacidade lítica dos lisossomas e favorecendo sua fusão com o fagossoma [28,29].

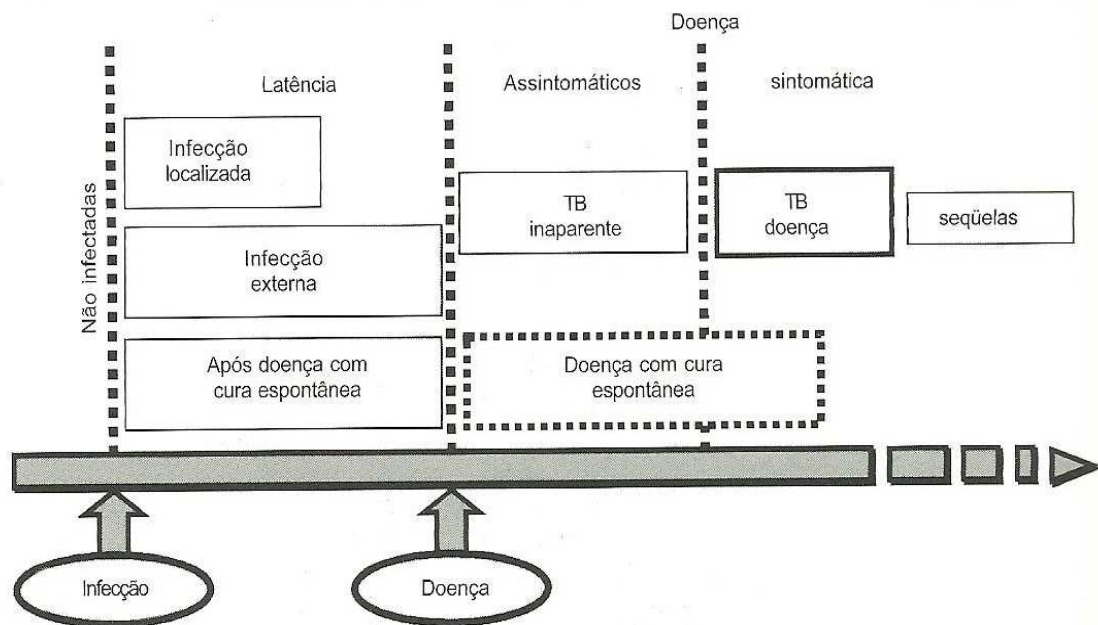
Quando os mecanismos de defesa iniciais não forem efetivos na contenção do bacilo, a célula infectada rompe-se liberando – os. Em hospedeiros imunocompetentes, um aglomerado de células formado por macrófagos e linfócitos T ativados se concentra na área do parênquima pulmonar onde os bacilos se encontram, formando um granuloma. O granuloma é responsável por conter a disseminação do *M. tuberculosis* [30].

Diferentes tipos de citocinas, produzidas em resposta à infecção ao *M. tuberculosis*, têm sido documentadas, ainda não estando totalmente esclarecido o seu papel na contenção da infecção. Dentre elas a IL-12 e o TNF- $\alpha$  têm se mostrado importantes na imunopatogênese da TB. O TNF- $\alpha$  tem

sido relacionado à resistência antibacteriana e com a formação do granuloma tuberculoso [28,29,30,31].

### 1.2.3 Tuberculose Latente (TBL)

Uma vez formado o granuloma, os bacilos tendem a se localizar no seu interior e a periferia torna-se fibrótica e caseosa. Os macrófagos infectados morrem por ocasião do desenvolvimento da hipersensibilidade retardada e embora o bacilo não possa se multiplicar dentro do cáseo, devido a baixas taxas de oxigênio, ele poderá ficar viável por muitas décadas, o que constitui um quadro de infecção latente. Quando a defesa é eficiente, estabelece-se um equilíbrio entre o parasito e o hospedeiro, e não há o desenvolvimento da doença [26,29]. Na TBL a quebra do equilíbrio parasito / hospedeiro, por queda da imunidade do hospedeiro levará a reativação endógena, levando a um quadro de TB pós-primária. Vários fatores podem contribuir para o rebaixamento da imunidade, condições debilitantes como desnutrição, outras infecções, neoplasias, alcoolismo ou a terapêutica imunossupressora, especialmente os anti-TNF- $\alpha$  [Figura 4] [26,28,31].



Fonte: Tratado de infectologia, 3ª edição, 2005, volume 1, pg 1158.

Figura 4 – Tentativa de classificar a TB segundo estágios de infecção e doença.

#### 1.2.4 Diagnóstico de TB latente

Diagnosticar a TBL ainda é um grande desafio, devido à ausência de manifestações clínicas, a impossibilidade do isolamento do bacilo e a frequente ausência de alterações radiológicas. O teste tuberculínico (TT) e mais recentemente os testes ex-vivo, que identificam Interferon gama (ITF-  $\gamma$ ) produzidos por linfócitos de indivíduos contaminados (Interferon Gamma Release Assays – IGRA), são os meios disponíveis de diagnosticar TBL, utilizados juntamente com história de exposição a fontes de contágio e os exames de imagem de tórax [32,33,34]. A recomendação das diretrizes

brasileiras para TB é que o diagnóstico da TBL seja feito pela positividade do TT associado à exclusão de TB doença [35].

- a) Teste Tuberculínico: Após 2 a 10 semanas da infecção pelo *M. tuberculosis*, os linfócitos T se tornam sensibilizados aos componentes do bacilo e a partir de então a injeção de um antígeno tuberculínico desencadeia uma reação que causa vasodilatação, edema e acúmulo de outras células no local. Após 48 a 72 horas da injeção, forma-se um nódulo que é a expressão da chamada resposta de hiperssensibilidade tardia.

O 1º substrato do teste tuberculínico foi uma proteína de baixo peso molecular, isolada a partir de um filtrado de culturas de *M. tuberculosis* através precipitação com ácido tricloroacético por Florence Seibert, em 1932. A partir deste filtrado, alterações na técnica foram realizadas e obtido o derivado protéico purificado (PPD), hoje padrão internacional para o teste tuberculínico. No Brasil, utiliza-se o PPD RT23, com a técnica de Mantoux na dose de 2UT (unidades de tuberculina). A técnica de Mantoux consiste na injeção intradérmica do antígeno, convencionalmente na face ventral do antebraço esquerdo. A leitura é feita, após 48 a 72 h, através medida em milímetros do maior diâmetro da endureção, desprezando-se o eritema em torno. O valor de corte em mm de endureção a ser considerado como referência encontra-se na tabela 4 [35,36,37].

Tabela 4 – Resposta do TT de acordo com a medida da reação

MEDIDA	ESCORE	SIGNIFICADO
0 a 4 mm	Não reator	Indivíduo não infectado ou anérgico
5 a 9 mm	Reator fraco *	Indivíduo infectado p/ M. tuberculosis ou outras micobactérias
≥ 10 mm	Reator forte	Indivíduo infectado p/ M. tuberculosis doente ou não.

\* Indivíduos com condições que lhes debilitem a imunidade como HIV, transplantados, imunossuprimido por tratamento e candidatos ao uso de anti-TNF- $\alpha$ , considera-se reator a partir de 5mm.

Fonte: Tratado de infectologia, 3ª edição, 2005, volume 1, pg 1166



Aplicação do PPD RT23 em antebraço esquerdo.



Medida da reação ao PPD

Figura 5 – Aplicação e leitura do teste tuberculínico

b) IGRA (*Interferon-gamma release assays*)

Em pessoas que foram infectadas pelo *M. tuberculosis*, células T de memória produzem ITF- $\gamma$  em resposta a um novo contato com antígenos do bacilo. Os IGRAs, são testes ex-vivo que foram desenvolvidos para detectar o ITF- $\gamma$  produzido por linfócitos de indivíduos infectados.

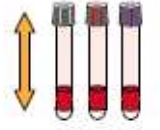
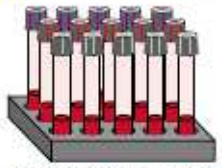


O primeiro teste para detectar ITF- $\gamma$  em sangue total de indivíduos supostamente infectados, utilizou os mesmos antígenos do teste cutâneo. Mais tarde antígenos mais específicos do *M. tuberculosis* (o *6-kD M. tuberculosis early-secreted antigenic target protein* (ESAT-6) e o *10-kD culture filtrate protein* (CFP10)) passaram a ser utilizados. Estes antígenos são ausentes no BCG e na maioria das micobactérias ambientais [38].

Dois IGRAs estão disponíveis comercialmente o T-SPOT TB (Oxford Immunotec, Abingdon, UK) e o QuantiFeron (QTF) (Cellestis, Carnegie, Austrália). O teste QTF de 1ª geração, utiliza os mesmos antígenos do PPD, o QTF -TB Gold, de 2ª geração e o T-SPOT TB utilizam os antígenos específicos ESAT-6 e CFP10 e por fim o QTF -TB Gold In Tube (QTF-GIT), de 3ª geração, além dos antígenos ESAT-6 e CFP10, utiliza o antígeno TB7.7. Será descrito somente o Quantiferon -TB Gold In Tube, por ter sido o instrumento utilizado pela autora no seu estudo [39].


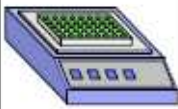
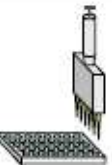


# QuantIFERON<sup>®</sup>-TB Gold In-Tube

## Assay Quick Reference Guide

### Stage One – Blood Incubation and Harvesting

 <p>After blood collection, mix QuantIFERON<sup>®</sup>-TB Gold tubes thoroughly, by shaking vigorously for 5 seconds.</p>	 <p>As soon as possible, and within 16 hours of collection, incubate tubes upright at 37°C for 16-24 hours.</p>	 <p>Centrifuge tubes at 2000-3000 g (RCF) for 15 minutes.</p>	 <p>Harvest at least 200 <math>\mu</math>L plasma from each tube. Store in racked microtubes or uncoated microplates.</p>
---	--	---	--

### Stage Two – Human IFN- $\gamma$ ELISA

 <p>Add 50 <math>\mu</math>L of conjugate solution to each well. Add 50 <math>\mu</math>L of plasma or standard.</p>	 <p>Shake covered plate for 1 min. Incubate for 120 minutes at Room Temperature.</p>	 <p>Wash plate <math>\geq</math> 6 times. Add 100 <math>\mu</math>L of substrate. Incubate 30 min. at Room Temperature.</p>	 <p>Add 50 <math>\mu</math>L of stop solution. Read absorbance within 5 min at 450nm (520-650nm ref).</p>	 <p>Calculate Results using QuantIFERON<sup>®</sup>-TB Gold In-Tube Analysis Software.</p>
---	---	--	---	---

cellestis

Figura 6– Operacionalização do QTF GIT



## 1.3 TUBERCULOSE EM ARTRITE REUMATÓIDE

### 1.3.1 Epidemiologia

A taxa de TB em pacientes com AR é desconhecida. O conhecimento de TB em AR, até recentemente, só era possível através da publicação de relato ou série de casos. A associação destes casos com tratamentos com corticosteróides ou imunossupressores chamava atenção. Só após o advento do anti-TNF- $\alpha$  para o tratamento da AR, a questão da incidência e prevalência da TB em AR tornou-se importante, despertando interesse da comunidade científica [40]. Em 2004, Frederick Wolfe et al [41], pesquisou a incidência de TB em pacientes com AR antes da era dos anti-TNF e comparou com a incidência de TB em AR a partir do advento dos anti-TNF, e observou que a incidência antes do advento dos anti-TNF era igual a da população geral, e que após os anti-TNF, a frequência tornou-se 10 vezes maior, entre os que usavam o biológico. Mais tarde, Gamboa Cárdenas et al publicaram um estudo prospectivo sobre o risco de TB em pacientes com AR e não encontraram risco aumentado naqueles que não estavam em uso de anti-TNF  $\alpha$  [42].

### 1.3.2. Diagnóstico e tratamento

Em virtude das evidências de que o tratamento com agentes anti-TNF- $\alpha$ , aumenta o risco do adoecimento por TB [43], é mister que um criterioso rastreamento para tuberculose seja realizado em todos os pacientes candidatos ao seu uso. A “III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis” recomenda a realização de TT e RX de tórax antes do início dos anti-TNF- $\alpha$ . Em caso de TT reator, em pacientes assintomáticos e com RX de tórax normal, a isoniazida na dose de 10mg/Kg de peso até a dose máxima de

300 mg/dia deverá ser administrada por um período de 6 meses. Só após completado 1 mês de tratamento da TBL é que o anti - TNF- $\alpha$  poderá ser iniciado [35]. As indicações para tratamento de TBL, conforme o risco encontram-se na tabela 5.

Tabela 5 – Indicações para tratamento da TBL de acordo com a medida do TT e com o grupo de risco.

<b>TT <math>\geq</math> 5 mm</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infectados com HIV</li> <li>• Contatos recentes (&lt; 2 anos) de TB pulmonar vacinados com a BCG há mais de 2 anos</li> <li>• Indivíduos não tratados para TB e portadores de lesões sequelares na radiografia de tórax</li> <li>• Pacientes candidatos a transplantes ou transplantados</li> <li>• Imunossuprimidos por outras razões (uso de prednisona <math>\geq</math> 15 mg/dia ou equivalente por tempo superior a 1 mês ou candidatos ao uso de bloqueadores de TNF-<math>\alpha</math>)</li> </ul>
<b>Viragem tuberculínica</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trabalhadores do sistema prisional, cuidadores de idosos</li> <li>• Pessoal de laboratórios de micobactérias</li> <li>• Profissionais da área da saúde</li> <li>• Contatos recentes de TB pulmonar de qualquer idade</li> </ul>
<b>TT <math>\geq</math> 10 mm</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contatos recentes (&lt; 2 anos) de TB pulmonar vacinados com a BCG há 2 anos ou menos</li> </ul>

- Usuários de drogas injetáveis
- Pacientes com depressão da imunidade por diabetes mellitus insulino dependente, silicose, linfomas, neoplasias de cabeça, pescoço e pulmão ou procedimentos como gastrectomia, hemodiálise, by-pass gastrointestinal
- Populações indígenas

**Independente do TT**

- Indivíduos HIV positivos com história de contato recente (< 2 anos) com TB pulmonar bacilífera ou apresentando imagem radiográfica de seqüela de TB pulmonar sem história prévia de tratamento para TB, independente do valor do TT (mesmo com TT < 5 mm)

Fonte: III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. J Bras Pneumol 2009;35(10): 1018-48 <sup>(35)</sup>

## 2 JUSTIFICATIVA

O uso de agentes biológicos anti-TNF- $\alpha$  para tratamento de AR, está implicado no aumento da incidência de TB, exigindo muita prudência na sua prescrição [24]. Portanto, é indispensável rastrear TB antes do início do anti-TNF- $\alpha$  [35,36]. As diretrizes brasileiras para diagnóstico e tratamento de TBL definem que deve ser considerado como TBL os pacientes com TT reator na ausência de doença [35]. Os pacientes com AR apresentam disfunção dos linfócitos T, o que poderá vir a prejudicar a resposta cutânea tardia ao TT [44]. Mais recentemente outros testes, ex-vivo, estão sendo usados para diagnosticar TBL, são eles os IGRAs (Interferon - Gamma Release Assays), que talvez possam ser úteis para diagnosticar TBL em pacientes com AR.

Após a leitura de publicações com resultados de TT em pacientes com AR, observamos que alguns estudos mostraram menor reatividade ao TT em AR [45,46,47,48], porém outros não encontraram o mesmo resultado, existindo inclusive estudos onde a resposta ao TT foi melhor no grupo AR [49,50,51,52]. Os países onde os estudos foram realizados tinham situação epidemiológica e cobertura vacinal de BCG diversas.

No Brasil só uma publicação sobre diagnóstico de TBL em pacientes com AR foi encontrada, um estudo realizado no estado de Pernambuco, onde a incidência de TB é superior a do ES [47]. Pernambuco ocupa a 4ª posição no país em número de casos novos por 100.000 habitantes, enquanto o ES ocupa a 14ª posição [27]. O estudo de Marques, em Pernambuco realizou TT e T-SPOT TB [47]. Dessa forma, a autora considerou

relevante desenvolver um estudo na população com AR do ES, para conhecer a resposta aos testes TT e QTF-GIT neste grupo e em grupo de comparação saudável.

Para desenvolver o objetivo acima, a autora achou pertinente realizar uma revisão bibliográfica mais ampla e sistematizada com o intuito de ampliar o conhecimento em estudos que avaliaram a reatividade ao TT e aos IGRAS em pacientes com AR de vários países e situações epidemiológicas, buscando encontrar consenso nos resultados.

### **3 PERGUNTA CONDUTORA**

“Como pacientes com AR respondem aos testes para diagnosticar TBL – TT e IGRAs?”

### **4 OBJETIVOS**

4.1 Analisar a positividade e concordância entre os testes tuberculínicos e Interferon Gamma Release Assays em pacientes com artrite reumatóide através da literatura.

4.2 Realizar um estudo comparando os resultados dos Testes Tuberculínico e QuantiFeron em pacientes com AR do Espírito Santo e grupo de pessoas saudáveis (comparação inter-grupo) e os testes entre si (comparação intra-grupo).

## **4 METODOLOGIA**

Em virtude da marcante diferença entre os objetivos desta dissertação, a metodologia para cada um será detalhada em cada artigo.

## **5 RESULTADOS**

### 6.1. ARTIGO 1:

“Positividade e concordância dos Teste Tuberculínico (TT) e Interferon - Gamma Release Assays (IGRAs) em Pessoas com Artrite Reumatóide: Uma Revisão Sistemática”

### 6.2 ARTIGO 2:

“Comparação dos testes QuantiFeron-TB Gold In Tube e Teste Tuberculínico em pacientes com e sem Artrite Reumatóide no Estado do Espírito Santo”

## **ARTIGO 1**

### **“Positividade e Concordância dos Teste Tuberculínico (TT) e Interferon - Gamma Release Assays (IGRAs) em Pessoas com Artrite Reumatóide: Uma Revisão Sistemática”**

Pereira A.M<sup>1</sup>, Valim V<sup>2</sup>, Zandonade E<sup>3</sup>.

Universidade Federal do Espírito Santo <sup>1,2,3</sup>

Ana Maria Pereira, MD<sup>1</sup>; Valéria Valim, MD, PhD<sup>2</sup>; Eliana Zandonade, PhD<sup>3</sup>.

Palavras chave: Artrite Reumatóide, Tuberculose, Teste Tuberculínico, Interferon.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A segurança ao uso dos anti-TNF- $\alpha$ , depende de uma prévia e cuidadosa triagem diagnóstica para tuberculose (TB). A disfunção linfocitária que ocorre em pacientes com artrite reumatóide (AR) pode interferir no teste tuberculínico (TT), tornando o diagnóstico de TB latente (TBL), nestes pacientes, ainda mais difícil. O objetivo desta revisão é conhecer a resposta ao TT e Interferon Gamma Release Assays (IGRAs) em populações com AR.

**METODOLOGIA:** Estudo descritivo de revisão de literatura. As fontes LILACS, Scielo, Cochrane e Medline, foram pesquisadas, utilizando descritores pré-definidos, nos idiomas – português, inglês e espanhol. Foram eleitos publicações nos 3 idiomas. Foi realizada a descrição das características metodológicas dos estudos, apresentados os resultados dos testes realizados em cada um, com suas respectivas análises estatísticas. Foram ainda apresentadas as análises estatísticas de concordância entre os testes. O nível de significância adotado foi de 0,05.

**RESULTADO:** Foram encontrados 1.482 títulos. Após exclusão por leitura de títulos, de resumos e finalmente de texto na íntegra, 19 publicações foram incluídas. Não houve uniformidade entre os estudos incluídos nesta revisão em relação às características metodológicas. O desenho, em sua maioria foi do tipo comparativo. O tamanho da amostra, no grupo de AR, variou de 25 a 112 sujeitos. A composição do grupo de comparação variou desde sujeitos saudáveis, sujeitos com diversas doenças reumáticas, até pacientes com tuberculose. Os testes utilizados, tanto PPD, quanto IGRAs foram de tipos diferentes. Não houve uniformidade também em relação aos resultados dos testes, tanto nas proporções de positividade no grupo AR, que variou de 10,4% a 69,7% para o TT e 6,9% a 44,6% para os IGRAs, quanto na diferença ou semelhança com grupos de comparação. A concordância entre os TT e IGRAs foi analisada em poucos estudos, que se mostraram contraditórios.

**CONCLUSÃO:** Não houve consenso entre os estudos, mesmo em países com populações com prevalência de TB semelhantes. A falta de uniformidade metodológica, provavelmente, pode ter contribuído para este resultado.



## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** The safety in the use of anti –TNF- $\alpha$ , depends on previous and careful screening for tuberculosis (TB). The lymphocyte dysfunction which happens in rheumatoid arthritis (RA) may interfere with the tuberculin test (TT), rendering the diagnosis of latent TB (LTB), in these patients, even more difficult. The aim of this review is to understand the response to TT and Interferon Gamma Release Assays (IGRAs)] in populations with RA. **METHODOLOGY:** Descriptive study of the systematic review. LILACS, Scielo, Cochrane and Medline sources were analyzed using pre-defined descriptors in Portuguese, English and Spanish. Publications in these three languages were selected. The methodological characteristics of the studies were described and the results of the tests with their respective statistical analyses were presented. The analyses of statistical agreement among tests were also presented. The significance level of 0.05 was adopted. **RESULT:** One thousand four hundred and eighty-two titles were found. After the exclusion by reading the titles, abstracts and complete texts, 19 publications were included. There was no uniformity among the studies included in this review in relation to methodological characteristics. The design was mostly comparative, the sample size, in the group with RA, varied between 25 and 112 subjects. The composition of the comparison group varied and included healthy subjects, subjects with diverse rheumatic diseases and patients with tuberculosis. The tests used, both PPD and IGRAs were of different types. No uniformity in tests results, be it in the proportion of positivity in the RA group which varied between 10,4% and 69,7% for TT and 6,9% to 44,6% for IGRAs, or in the difference or similarity with the comparison group was found. The agreement between the TT and IGRAs was analyzed in few studies but proved contradictory. **CONCLUSION:** There was no consensus among studies, even in countries with similar TB prevalence. The lack of methodological uniformity may have probably contributed for this result.

## INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crônica que compromete principalmente o aparelho locomotor, sendo a mais comum doença reumática auto-imune, com prevalência de cerca de 1% da população. A base do tratamento desta condição é a redução da inflamação e a supressão da imunidade, tendo como consequência o risco aumentado para infecções <sup>(1)</sup>. Agentes terapêuticos biológicos que inibem o Fator de Necrose Tumoral - alfa (TNF- $\alpha$ ) têm sido muito úteis no tratamento de doenças inflamatórias, particularmente a AR <sup>(2)</sup>. O TNF- $\alpha$  participa na formação e manutenção do granuloma, na apoptose dos macrófagos e na contenção da tuberculose latente (TBL). Dessa forma, o tratamento com bloqueador de TNF- $\alpha$  em portadores de TBL poderá vir a desencadear a doença <sup>(3)</sup>. Visando aumentar a segurança para o uso dos anti -TNF- $\alpha$ , é indispensável uma prévia e cuidadosa triagem diagnóstica para TB <sup>(4,5)</sup>.

Não há um padrão ouro para diagnóstico de TBL. A disfunção linfocitária causada pela AR <sup>(6)</sup> e o seu tratamento com imunossupressores são apontados como causa da pobre resposta ao teste tuberculínico (TT) demonstrada em vários estudos <sup>(7,8,9,10)</sup>. Mais recentemente outros testes<sup>(11)</sup>, ex-vivo, estão sendo usados para diagnosticar TBL, os IGRAs (Interferon - Gamma Release Assays). Dois IGRAs estão disponíveis comercialmente o T-SPOT TB (Oxford Immunotec, Abingdon, UK) e o QuantiFeron (QTF) (Cellestis, Carnegie, Austrália). O QTF existe em 3 versões comerciais, o de 1ª geração contém os mesmos antígenos existentes no TT, o de 2ª geração, assim como o T- SPOT TB contém antígenos específicos para o *Micobacterium tuberculosis* (M.

tuberculosis), o ESAT6 e CFP10, que não são encontrados na maioria das micobacterias ambientais ou na vacina BCG, e o QTF de 3ª geração contém além do ESAT6 e CFP10, o antígeno TB7.7.

A literatura é rica em publicações que comparam os diversos tipos de IGRAs entre si e com TT em diferentes populações, buscando determinar a sensibilidade e a especificidade de cada um deles. Foram realizadas 3 meta-análises publicadas nos anos de 2007, 2008 e 2010 com esta finalidade (12,13,14). Também foram publicados alguns estudos que utilizaram TT e IGRAs em populações com AR. O objetivo desta revisão é conhecer os resultados das publicações que estudaram a resposta de pacientes com AR aos testes TT e IGRAs.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de estudo descritivo de revisão sistemática de literatura. As buscas foram realizadas no LILACS, Scielo, Cochrane e Medline, de fevereiro a maio de 2011. Foram selecionados estudos disponíveis durante o período de busca, publicados nos idiomas Inglês, Português e Espanhol. Os descritores pesquisados foram: Tuberculosis OR Latent Tuberculosis OR Disease Tuberculosis OR TST OR Tuberculin Skin Test OR PPD OR Mantoux OR Interferon - gamma release assays OR IGRA OR ESAT6 OR CFP10 OR T-SPOT OR Elispot OR QuantiFERON e cada um deles combinado com Rheumatoid Arthritis OR Rheumatoid Disease, e os mesmos descritores em português e espanhol.

Nenhuma restrição foi feita em relação ao desenho dos estudos ou a coleta de dados (prospectivo, retrospectivo ou transversal). Foram incluídos estudos

realizados em indivíduos com AR diagnosticados segundo critérios revisados em 1987 do *American College of Rheumatology* (ACR) <sup>(15)</sup>, com ou sem grupo de comparação. Artigos originais e cartas para o editor quando estas apresentaram dados originais foram incluídos. Referências secundárias citadas por estudos e artigos de revisão, recuperados de bases de dados, foram revisados. Fonte de dados não publicados não foram incluídas nesta revisão.

Foi realizada a descrição das características metodológicas dos estudos incluídos, apresentados os resultados dos testes realizados em cada estudo, com suas respectivas análises estatísticas. Foi ainda apresentada, quando disponível, a comparação entre os testes, com as análises estatísticas de concordância. O nível de significância adotado foi de 0,05.

## **RESULTADOS**

Foram encontrados 1.482 títulos após a pesquisa em todas as fontes, feita para todos os descritores nos 3 idiomas. Na figura 1, observa - se o número de artigos encontrados em cada fonte, em seguida os excluídos na 1ª etapa (leitura do título) e a causa da exclusão, tendo permanecido 43 títulos para leitura de resumos. Após leitura de resumos, foram excluídos mais 15 artigos.

Foram excluídos, após a varredura inicial às fontes, os relatos de casos, os artigos publicados em outros idiomas que não os definidos para seleção, os artigos já encontrados em bancos de dados anteriores (repetidos) e aqueles cujo foco do estudo não era rastrear TB em população com AR através dos TT e IGRAs. Dentre estes últimos (outro foco), estavam estudos sobre outras doenças reumáticas que não AR, sobre outras doenças infecciosas que não TB, estudos sobre risco de TB em população de AR, estudos de segurança e

efetividade de drogas para tratamento de AR ou TB, estudos sobre as mais diversas citocinas implicadas na patogênese da AR, sobre aspectos genéticos da AR, sobre cirurgias articulares, sobre líquido sinovial, sobre comprometimento pulmonar na AR e sobre comprometimento articular na TB e estudos em animais.

Foram excluídos após leitura dos resumos, relato de casos, editoriais, estudos cujo foco não era rastrear TB em população com AR através dos TT e IGRAs (outro foco), e aqueles que incluíram somente crianças.

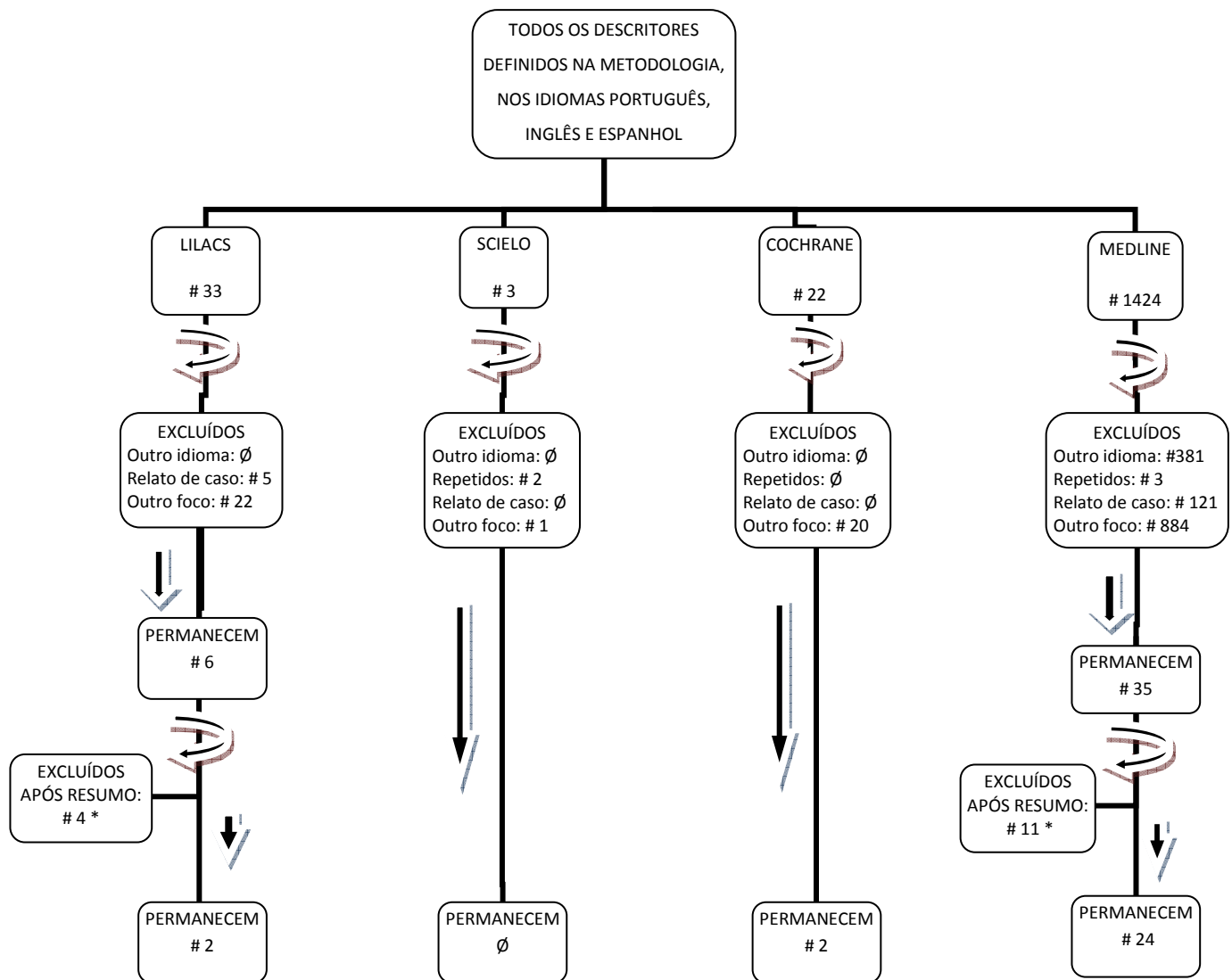


Figura 1: Fluxograma da Busca de Artigos

Causas de exclusão após leitura do resumo \*:

- Relato de casos: # 1
- Comentário sobre outro estudo: # 2
- Recomendações para rastreamento de TB antes anti-TNF: # 4
- Não avaliou as respostas aos IGRAs e TT: # 8

A figura 2 apresenta os artigos que foram eleitos para leitura na íntegra. Os 28 que restaram após a leitura dos resumos e mais 6 artigos que foram citados em estudos encontrados nas etapas anteriores de busca, perfazendo um total de 34 publicações. Deste total, 15 estudos <sup>(16-30)</sup> foram excluídos após leitura do artigo na íntegra, porque apresentavam alguma das restrições já citadas para exclusão na figura 1 ou eram estudos que incluíram outras doenças além de AR e nos quais os resultados não foram analisados separadamente por grupos de diagnósticos. Deste modo, foram incluídos, nesta revisão, 19 publicações (7,8,9,10,31-45).

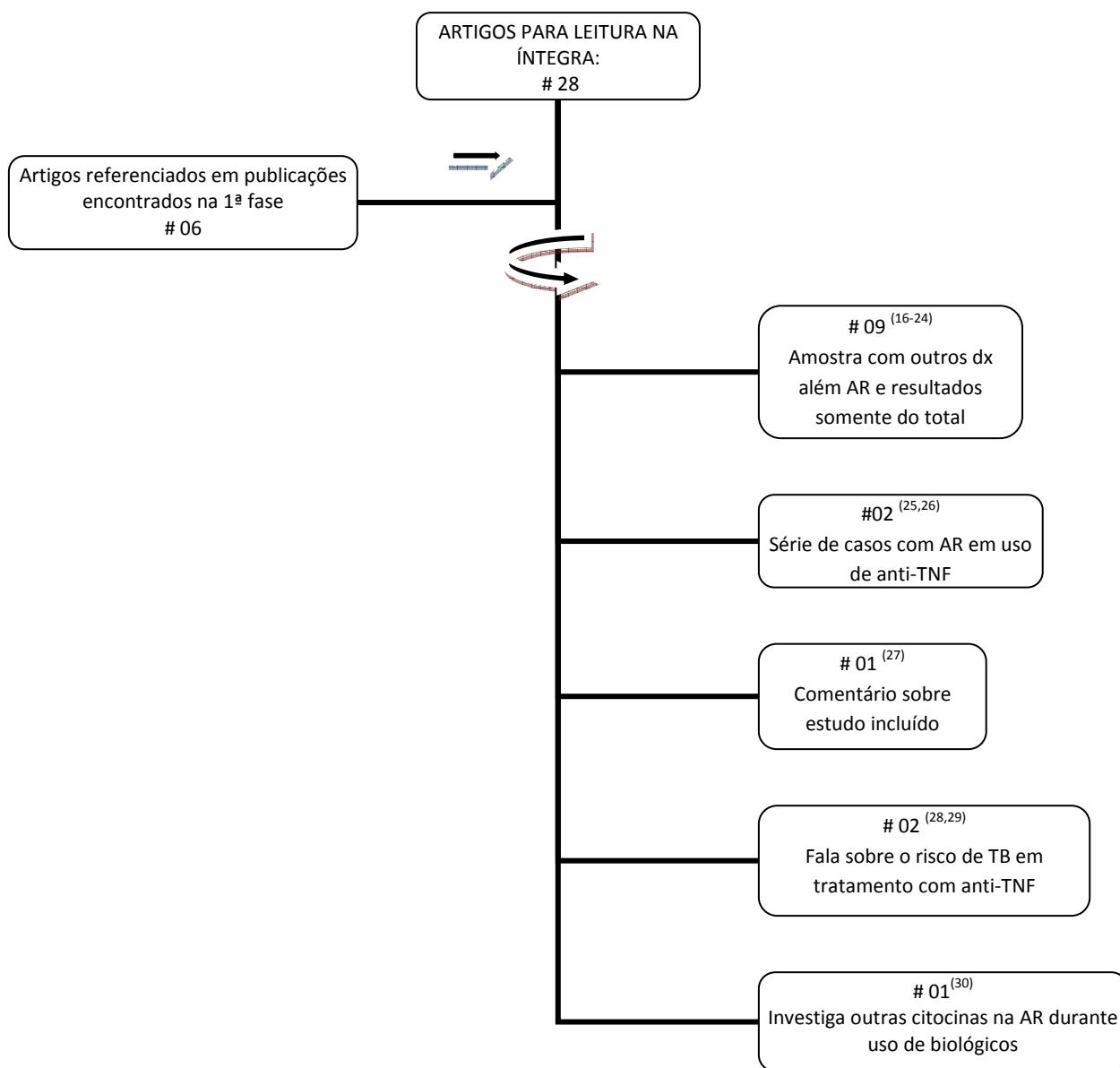


Figura 2: Fluxograma dos Artigos Eleitos para Leitura na Íntegra

A tabela 1 apresenta as características metodológicas dos estudos. Diferenças marcantes foram encontradas entre os estudos incluídos. Tanto relacionadas aos grupos de comparação, quanto aos testes diagnósticos realizados. Também foram bastante variáveis o tamanho da amostra e a prevalência de TB



nos países sede dos estudos (EUA, Alemanha, Israel, Reino Unido, Turquia, Japão, Brasil, Argentina, Taiwan e Peru).

Nenhum estudo descreveu o cálculo amostral. O tamanho da amostra variou para o grupo AR de 25 a 112 participantes, sendo que em 5 estudos tinham mais que 100 e 7 tinham menos que 50 participantes. Quatro estudos não tinham grupo de comparação <sup>(33,36,43,44)</sup>, 10 tinham apenas um grupo de comparação <sup>(7,8,9,10,31,35,37,39,41,45)</sup> e 5 mais de um grupo <sup>(32,34,38,40,42)</sup>. O tamanho máximo da amostra no grupo de comparação foi de 141 e o menor número foi de 7, em um estudo que utilizou 2 grupos de comparação (7 saudáveis e 16 com Espondilite Anquilosante) <sup>(42)</sup>.

O grupo de comparação, em alguns estudos era composto só por pessoas saudáveis, em outros por pacientes com outras doenças reumáticas. Alguns apresentando mais de um grupo para comparação, às vezes pessoas saudáveis compunham um destes grupos. Alguns apresentaram grupos heterogêneos, outros apresentaram grupos com cada doença discriminada em seu tamanho de amostra e seus resultados. Todos os que usaram pacientes com outras doenças reumáticas, usaram pacientes com Espondilite Anquilosante (EA) isoladamente ou associado a outras doenças. Um estudo comparou AR com pacientes com TB <sup>(45)</sup>. Um estudo comparou 2 grupos de AR, com ou sem história prévia de TB.

Tabela 1 – Descrição dos estudos

ARTIGO	ANO	DESENHO DO ESTUDO	LOCAL	DURAÇÃO	GRUPO AR (n)	GRUPO COMPARAÇÃO (n)
8	2005	Comparativo	Peru	a	112	96
31	2005	Comparativo	Peru	jun/04 a ago/04	47	47
32	2007	Comparativo	Turquia	4 anos	94	LES 21; EA 44; Gota 16; vasc 18; AO 27; total: 126
33	2007	Coorte prospectivo	Reino Unido	2 anos	101	b
34	2008	Comparativo	Alemanha	mai/06 - dez/06	48	EA:23; AP:18; outras:8; total: 49
9	2008	Corte transversal	Peru	a	101	93
10	2008	Corte transversal	Brasil	mai/07 - out/07	48	48
35	2008	Comparativo	Turquia	abr/05 - jan/08	91	92 (EA)
36	2008	Comparativo entre testes	Taiwan	a	70 (TT); 27 (QTF)	b
37	2008	Piloto prospectivo	USA	a	61	42
7	2009	Comparativo	Japão	2005 - 2007	71	141 (TT), 43 (SPOT)
38	2009	Comparativo	Turquia	a	58	22 (EA); 69 (nl); total: 91
39	2009	Comparativo	Israel	a	35	15
40	2009	Comparativo	Turquia	mar/07 - jun/08	82	58(EA); 49 (nl); total: 107
41	2010	Comparativo	Turquia	out/06 - fev/09	33	73(EA)
42	2010	Corte transversal	Turquia	a	25	16(EA); 07 (nl); total: 23
43	2010	Comparativo	Japão	2005 - 2008	27	22 AR com TB prévia
44	2010	Prevalência PPD (+) em AR	Argentina	a	105	b
45	2011	Comparativo entre testes	Taiwan	a	56	18 (TB)

a = não informado; b = não realizado; AR = artrite reumatóide; TB = tuberculose; TT = teste tuberculínico; EA = espondilite anquilosante; AP = artrite psoriásica; LES = Lupus; vasc = vasculite; OA = osteoartrite; QTF = quantiferon; nl= normal; tto = tratamento.

A tabela 2 apresenta os resultados dos testes tuberculínicos de cada estudo. Não houve uniformidade em relação ao tipo do derivado purificado de proteína (PPD) utilizado no TT (PPDRT23 ou PPD S), ou a dose aplicada (2U a 5U). O intervalo para leitura do teste em alguns estudos foi de 48h, em outros de 72h, e algumas publicações descreveram como de 48 a 72h. Os valores de corte nos diversos estudos definidos como reator foram de  $\geq 5\text{mm}$  ou  $\geq 10\text{mm}$  ou  $\geq 15\text{mm}$ , sendo que a grande maioria considerou  $\geq 5\text{mm}$  para o grupo de AR. Para o grupo de comparação alguns estudos consideraram o mesmo ponto de corte da AR ( $\geq 5\text{mm}$ ), outros consideraram valor de  $\geq 10\text{mm}$  e apenas um deles considerou o valor de  $\geq 15\text{mm}$  <sup>(38)</sup>. Nos estudos onde pacientes com outras doenças reumáticas foram utilizados como grupo de comparação, o ponto de corte utilizado foi de  $\geq 5\text{mm}$ , com exceção de um estudo que usou  $\geq 10\text{mm}$  para grupo de EA <sup>(38)</sup>.

Duas publicações repetiram os TT e as duas medidas foram consideradas e informadas na tabela 2. Trata-se do estudo de Greenberg et al que repetiram o teste após pequeno intervalo, nos casos em que o primeiro teste não foi reator <sup>(37)</sup> e o de Dinser et al, cujo objetivo era o acompanhamento dos usuários de anti-TNF- $\alpha$ , e o teste foi repetido após 1 ano <sup>(36)</sup>. Um estudo não fez TT <sup>(33)</sup>, portanto só 18 artigos constam na tabela 2.

Em relação à reatividade ao TT, tanto no grupo AR, quanto no grupo de comparação houve grande variação. Quando considerado reator o valor de corte  $\geq 5\text{mm}$  a variação foi de 10,4% a 69,7% no grupo AR <sup>(34 e 41)</sup>. No grupo de comparação, com ponto de corte  $\geq 5\text{mm}$ , o resultado variou de 11,9% a 89,9% <sup>(37 e 7)</sup> e quando o ponto de corte do grupo de comparação foi de  $\geq 10\text{mm}$ , os resultados variaram de 11,9% a 71% <sup>(37 e 8)</sup>.

Comparando os resultados do TT entre os grupos AR e saudáveis (10 estudos), foi observado que em 5 publicações houve significativa redução da reatividade no grupo AR. Em 3 deles o valor de corte utilizado foi de  $\geq 5$ mm para AR e de  $\geq 10$ mm para o grupo de comparação<sup>(8,9,10)</sup> e em 2 o valor de corte foi de  $\geq 5$ mm para ambos os grupos<sup>(7,40)</sup>. Três estudos apresentaram resultados contrários a estes, 2 com ponto de corte de  $\geq 5$ mm para AR e de  $\geq 10$ mm para grupo de comparação<sup>(37,42)</sup> e 1 com ponto de corte de  $\geq 5$ mm para ambos os grupos<sup>(39)</sup>. Em 1 estudo não houve diferença entre os 2 grupos<sup>(31)</sup>. O estudo de Sezer et al usou ponto de corte de  $\geq 15$ mm para grupo saudável e não apresentou resultados estatístico de comparação dos grupos<sup>(38)</sup>.

Comparando os resultados do TT entre o grupo AR e o grupo de comparação com outras doenças reumáticas (5 estudos), todos incluíram pacientes com EA para compor o grupo de comparação, 2 deles<sup>(40, 42)</sup> utilizaram somente EA, ambos usaram  $\geq 5$  mm para ponto de corte para os grupos AR e EA. O estudo de Inanc et al<sup>(40)</sup> encontrou reatividade significativamente menor no grupo AR, e o estudo de Gogus et al<sup>(42)</sup> também encontrou menor reatividade em AR, mas não apresentou resultados estatísticos. Dois outros<sup>(32,34)</sup> incluíram, além de EA, outras doenças reumáticas. Também o ponto de corte foi  $\geq 5$ mm para todos os grupos e o grupo de AR apresentou menor taxa de positividade que o grupo de EA, artrite psoriásica (AP), vasculite, gota e osteoartrite, só tendo melhor resposta do que o grupo com Lupus. Os autores não apresentaram resultados estatísticos. O último estudo utilizou o ponto de corte de  $\geq 5$ mm para o grupo AR, de  $\geq 10$ mm para EA,  $\geq 15$ mm para o grupo saudável. Neste estudo o grupo de EA teve a maior taxa de positividade dos 3 grupos (68,2%), seguida pelo grupo de pessoas saudáveis (39,1%) e por fim o grupo de AR (24,1%). Os

autores separaram o grupo de AR em 2 subgrupos, os que estavam e os que não estavam em tratamento, os últimos obtiveram taxas menores do que os que encontravam-se em tratamento (20% e 30,4%, respectivamente) <sup>(38)</sup>.

Tabela 2 – Positividade dos Testes Tuberculínicos

ARTIGO	TIPO DE TT / Intervalo leitura	GRUPO AR (≥5mm)	GRUPO COMP (≥5mm) / (≥10mm)	p valor (teste)
8	5UT PPD / 72h	29,40%	73,9% / 71%	<0,01 (X2)
31	2UT PPD RT23	46,80%	b / 51,1%	0,92 (X2)
32	Mantoux / 48-72h	29,80%	LES 19%; EA 65,9%; Gota 68,8%;AO 63%; Vasc 33,3% / b	a
34	5UI PPD (Biocine- test) /48-72h	10,42%	EA:21,74%; Ap:16,67%; outras: 0% / b	a
9	2 UT PPD RT23 / 72h	26,70%	b / 65,6%	<0,001 (X2)
10	2UT PPD RT23 / 72h	14,60%	b / 33,3%	0,034 (OR)
35	5UT PPD / 48-72h	67,60%	79,5% / b	0,101 (Fisher)
36	2UT PPD RT23 / 48-72h	18,60% e 37,0% **	b / b	c
37	5UT Tubersol® / 48-72h	(5mm) 21,3% e 29,5%* (10mm) 16,4% e 22,9%*	11,9% e 11,9%* / 11,9% e 11,9%*	a
7	3UT PPD (Nippon BCG Manuf)/48h	21,40%	87,9% / b	a
38	5UT PPD RT23 / 72h	24,14%	b / EA: 68,2% / nl: 39,1% (≥15mm)	a
39	2UT PPD/72h	45,00%	15% / b	a
40	(0,1ml) PPD / 72h	55,00%	EA:82% / b	0,02
41	Mantoux / 72h	69,70%	87,7% / b	a
42	(0,1ml) PPD /48h	54,50%	EA:81,3% / nl: 28,6%	a
43	3UT PPD (Nippon BCG Manuf)/48h	(10mm) 48,0%	b/52,6% (AR c/TB prévio)	a
44	2UT PPD / 48-72h	12,40%	b / b	c
45	2U PPD RT23 / a	42,90%	a / a	a

a = não informado; b = não realizado; c = não se aplica; AR = artrite reumatóide; COMP = grupo de comparação; TB = tuberculose; TT = teste tuberculínico; EA = espondilite anquilosante; LES = Lupus; vasc = vasculite; OA = osteoartrite; nl = normal. \* Booster; \*\*TT foi repetido após 1 ano de tratamento com adalimumab.

Onze estudos informaram as médias dos diâmetros do TT (tabela 3). Um comparou AR com e sem passado de TB, e não encontrou diferença entre os 2 grupos <sup>(43)</sup>. Três estudos encontraram diferença significativa entre os grupos AR e de comparação, com médias de diâmetro de TT menores no grupo AR <sup>(7,8,9)</sup>. Em 3 outros não foi encontrado diferença entre os grupos em relação as médias de diâmetros do TT <sup>(31,37,39)</sup>. Dois estudos usaram mais de 1 grupo de comparação, o estudo de Köker et al <sup>(32)</sup> encontrou diferença significativa entre os grupos ( $<0,01$ ), e o estudo de Gogus et al <sup>(42)</sup> não encontrou diferença, porém o p-valor foi próximo ao limite de significância (0,052). Dois não realizaram testes estatísticos <sup>(38,41)</sup>.

Tabela 3 – Média das medidas do Teste Tuberculínico

ARTIGO	GRUPO AR: Média TT	GRUPO COMP: Média TT	p valor (teste)
8	4,5mm	11,5mm	<0,01
31	6,62mm (0-20)	9,55mm (0-24)	0,597 (ANOVA)
32	4,46 ± 6,9mm	LES 2,9mm; EA 9,8mm; gota 11mm; OA 7,8mm; Vasc 4,1mm	<0,01
9	3,73 ± 6,59mm	11 ± 8,19mm	<0,001 (teste t)
37	3,08 ± 6,27 mm	2,41 ± 6,39 mm	0,6
7	2,4 ± 4,8mm	13,8 ± 7,5mm	<0,0001 (Mann-Whitney)
38	AR tto: 4,65±5,2mm; AR não tto: 2,57±3,6mm	EA: 7,5±5,5mm; nl: 12,6±4,9mm	a
39	5,9 ± 6,3mm	3,26 ± 4,9 mm	AR: IC 3,7-8,1; COMP: IC 1,5-5,1
41	7,0±6,4mm	11,5±6,5mm	a
42	6,1 ± 7,3 mm	EA: 11,8 ± 7,2 mm; nl: 7,3 ± 1,8 mm	0,052 (Mann-Whitney)
43	sem TB: 13,5 ± 13,8 mm	TB prévio: 11,5 ± 9,3 mm;	não signif

a = não informado; b = não realizado; c = não se aplica; AR = artrite reumatóide; COMP = grupo de comparação; TB = tuberculose; TT = teste tuberculínico; EA = espondilite anquilosante; LES = Lupus; vasc = vasculite; OA = osteoartrite; nl = normal; tt<sup>o</sup> = tratamento.

A tabela 4 apresenta os resultados dos IGRAs. Sete estudos não realizaram nenhum IGRA, 9 realizaram Quantiferon e 3 realizaram um tipo de SPOT. Nenhum dos estudos selecionados utilizou 2 tipos de IGRA. Assim 12 artigos foram apresentados na tabela 4.



Um estudo utilizou o QTF de 1ª geração e não encontrou diferença entre os grupos AR e saudáveis em relação ao resultado positivo ( $p = 0,897$ ), mas ao comparar os resultados indeterminados nos 2 grupos encontrou um p-valor baixo, no limiar da significância ( $p = 0,059$ )<sup>(37)</sup>. Este mesmo estudo não encontrou diferença entre os grupos em relação ao TT.

Cinco estudos utilizaram o QTF de 2ª geração, destes, apenas 2 tinham grupo de comparação, o primeiro usou pessoas saudáveis e encontrou resultados semelhantes nos dois grupos 11,4% na AR e 13% nos saudáveis, os resultados indeterminados entretanto foram muito diferentes com 28% na AR e 0% nos saudáveis, mas os autores não apresentaram cálculos estatísticos<sup>(39)</sup>. O segundo comparou AR com e sem TB prévia e encontrou 13,6% de positividade nos pacientes que tinham história pregressa de TB e 0% nos que não tinham, e não foi informado sobre resultados indeterminados<sup>(43)</sup>. Os demais estudos não tinham grupo de comparação e a positividade para AR foi de 6,9%, 11,10% e 32,10% com resultados indeterminados de 9,9%, 7,4% e 7,10% respectivamente<sup>(33,36,45)</sup>.

Três estudos utilizaram o QTF de 3ª geração, o primeiro encontrou diferença entre os grupos AR e saudáveis ( $p < 0,04$ ), com pior resposta no grupo de AR, não tendo encontrado resultados indeterminados<sup>(9)</sup>. O segundo encontrou positividade de 36,6% no grupo AR, de 34,5% no grupo de EA e de 29% entre os saudáveis. Os resultados indeterminados dos grupos AR e EA também foram próximos, não tendo sido apresentados resultados estatísticos<sup>(40)</sup>. O terceiro encontrou positividade de 18,2% em pacientes com AR, 31,3% em pacientes com EA e 28,6% em saudáveis. O percentual de resultados indeterminados no grupo AR foi de 13,6%, mas os autores não informaram

sobre resultados indeterminados nos grupos de comparação, assim como não informaram resultados de testes estatísticos <sup>(42)</sup>.

Três estudos realizaram um IGRA tipo SPOT, um deles comparou AR com pessoas saudáveis e não encontrou diferença significativa entre os grupos ( $p = 0,4602$ ) <sup>(10)</sup>. Outro comparou AR (20,8% de positividade) a outras artrites inflamatórias (4,4% de positividade) e não apresentou resultado de testes estatísticos <sup>(34)</sup>. O último encontrou 14,1% de positividade no grupo AR e não informou o resultado do grupo de comparação <sup>(7)</sup>.

Tabela 4 – Resultados dos IGRAs

ARTIGO	TIPO DE IGRA	GRUPO AR C/ TESTE +	GRUPO AR C/ TESTE ind	GRUPO COMP C/ TESTE +	GRUPO COMP C/ TESTE ind	p valor (TESTE)
33	QTF G2	6,90%	9,90%	b	b	c
34	Citometria de fluxo	20,83%	b	4,35%	b	a
9	QTF G3	44,60%	0%	59,10%	0%	<0,04 (X <sup>2</sup> )
10	T-SPOT TB	25,00%	a	18,80%	a	0,4602 (OR)
36	QTF G2	11,10%	7,40%	b	b	c
37	QTF G1	18,00%	11,50%	19,00%	2,40%	+: 0,897; ind: 0,059 (X <sup>2</sup> )
7	Elispot	14,10%	a	a	a	a
39	QTF G2	11,40%	28,60%	13,00%	0%	a
40	QTF G3	36,60%	6%	EA:34,5%; nl:29%	EA:5%; nl:0%	a
42	QTF G3	18,20%	13,60%	EA:31,3%; nl:28,6%	a	a
43	QTF G2	0% (s/ TB)	a	13,6% (TB prévia)	a	a
45	QTF G2	32,10%	7,10%	a	a	a

a = não informado; b = não realizado; c = não se aplica; AR = artrite reumatóide; COMP = grupo de comparação; +: positivo; ind: indeterminado; TB = tuberculose; QTF = quantiferon; G1, G2, G3 = 1a, 2a, 3a geração; SPOT = T-SPOT TB; EA = espondilite anquilosante; nl = normal; X<sup>2</sup> = teste qui-quadrado.

A tabela 5 apresenta a concordância entre os testes TT e IGRAs. Onze estudos realizaram TT e um tipo de IGRA, no entanto 3 não apresentaram informações sobre pares concordantes e discordantes e por isso não foram incluídas na

tabela 5. Foram eles, o estudo de Dinser et al <sup>(34)</sup>, que realizou citometria de fluxo para PPD e antígenos específicos ESAT6 e CFP10, comparou os resultados de cada componente da citometria de fluxo com TT na totalidade dos participantes, e informou que houve diferença significativa entre o resultados dos testes após quiquadrado ( $p < 0,001$ ). O estudo de Greenberg et al <sup>(37)</sup> que teve por objetivo estimar a prevalência de anergia cutânea na AR utilizando antígenos de cândida, toxóide tetânico e PPD e avaliar diferentes métodos para detectar exposição a *M. tuberculosis*, mas que não informou dados de concordância entre os testes e por fim o estudo de Maeda et al <sup>(43)</sup>, que teve como objetivo determinar a sensibilidade e especificidade do QTF G2 em pacientes japoneses com AR e passado de TB. Usou como grupo de comparação AR sem passado de TB, realizou TT, QTF G2 e anti-corpo anti - TB glicolipídeos anticorpo (da parede celular da micobactéria), mas não informou a percentagem de pares concordantes em relação a positividade dos testes. Sendo assim, 8 estudos são apresentados na tabela 5.

1. O estudo que comparou os testes TT e QTF G3, no grupo de AR encontrou concordância de 70%, com significância estatística e discordância também significativa, um pouco mais acentuada nos pares TT - / QTF +. No grupo de comparação a concordância entre os testes foi de 82% e a discordância não foi significativa <sup>(9)</sup>.
2. O estudo que comparou TT com T-SPOT TB encontrou alta concordância (89,2%), e baixa e não significativa discordância no grupo de AR. Não informou sobre a concordância no grupo de comparação <sup>(10)</sup>.

3. Estudo que não usou grupo de comparação e só descreveu a concordância entre os testes TT e QTF G2, que variou de 60% a 71,4%, na dependência do valor de corte do PPD considerado <sup>(36)</sup>.
4. O estudo que encontrou concordância entre os testes TT e Elispot de 76% (r: 0,26; p: 0,03), discordância de 15,50% para os pares TT + /Elispot - , e 8,45% para os pares TT - / Elispot +, sem informação sobre testes estatísticos. Sobre o grupo de comparação os autores apenas informaram que a concordância entre os testes foi significativa com r:0,53 e p < 0,0001, sem mencionar a discordância <sup>(7)</sup>.
5. O estudo que comparou os testes TT e QTF G2 e encontrou para o grupo de AR concordância de 56% e no grupo de comparação concordância de 84%. A discordância no grupo de AR foi de 22,2% para pares TT + /QTF - , e de apenas 2,2% para pares TT - /QTF +, mas não informou sobre discordância no grupo comparação <sup>(39)</sup>.
6. Estudo que observou que a concordância entre TT e QTF G2 não foi estatisticamente significativa em nenhum dos grupos (AR foi de 70% e grupo de comparação foi de 49%). Sobre a discordâncias entre os testes os autores informaram que no grupo AR a discordância para os pares TT+ / QTF- foi de 23,3% e para os pares TT- / QTF+ foi de 6,5% e para o grupo de comparação foi de 49% para os pares TT+ / QTF- e de 1,8% para os pares TT- / QTF+, mas não informaram se a discordância foi significativa em nenhum dos grupos. No entanto os autores compararam os 2 grupos em relação à discordância entre os testes e informaram que foi significativa p = 0, 004 <sup>(40)</sup>.

7. O estudo que observou que a concordância entre TT e QTF G3 no grupo de AR foi de 54,5% (k:0,141), no grupo de EA de 50% (K:0,190) e nos saudáveis de 100% e que a discordância em AR foi de 40,9% para pares TT + /QTF - , e de 4,5% quando os pares eram TT - /QTF +, enquanto que no grupo comparação os resultados foram 50% e 0% respectivamente <sup>(42)</sup>.
  
8. O estudo que relatou que a concordância entre os TT e QTF G2 foi de 69,2% e que a discordância foi de 21,15% para os pares TT + / QTF- , e 9,6% para pares TT - / QTF+. O autor não usou grupo de comparação e não informou o tratamento estatístico destes dados <sup>(45)</sup>.

Tabela 5 – Concordância entre os Testes tuberculínicos e IGRAs

ARTIGO	TESTES	PARES CONCORDANTES (kappa, p-valor)	PARES DISCORDANTES (McNemar, p-valor)
9	TT e QTF G3	AR: 70,3% (k = 0,37; p = 0,001)  COMP: 82,8% (k = 0,635; p = 0,001)	AR (TT+/QTF-) 22,2%; (TT-/QTF+) 32,4%; p = 0,0019  COMP (TT+/QTF-) 18,1%; (TT-/QTF+) 15,6%; p = 0,2101
10	TT e T-SPOT TB	AR: 89,6%  COMP: a	AR (TT+/SPOT-) 0%; (TT-/SPOT+) 10,4%  COMP: a
36	TT e QTF G2	≥5mm: 60,0% (k = 0,215; IC: 0,022-0,452)  ≥10mm: 68,6% (k = 0,306; IC 0,032-0,580 )  ≥15mm: 71,4% (k = 0,342; IC 0,054-0,630)	a  a  a
7	TT e Elispot	AR: 76,1% (r: 0,26; p: 0,03)  COMP: a (r: 0,53; p<0,0001)	AR: (TT+/Elispot-) 15,5%; (TT-/Elispot) 8,45%  COMP: a
39	TT e QTF G2	AR: 56,0%  COMP: 84,0%	AR: (TT+/QTF-) 22,2%; (TT-/QTF+) 2,2%  COMP: a
40	TT e QTF G3	AR: 70,0% (k: 0,42)  EA: 49,0% (k: 0,14)	AR: (TT+/QTF-)23,3%; (TT-/QTF+)6,5%  COMP: (TT+/QTF-)49%; (TT-/QTF+) 1,8%
42	TT e QTF G3	AR: 54,5% (k:0,141)  EA: 50,0%(k: 0,190) nl: 100% (a)	AR: (TT+/QTF-) 40,9%; (TT-/QTF+) 4,5%  COMP: (TT+/QTF-) 50,0%; (TT-/QTF+) 0%
43	TT e QTF G2	AR: 69,2%	AR (TT+/QTF-) 21,2%; (TT-/QTF+) 9,6%

a = não informado; AR = artrite reumatóide; COMP = comparação; +: teste positivo; -: teste negativo; TT = teste tuberculínico; QTF = quantiferon; G1, G2, G3 = 1a, 2a, 3a geração; SPOT = T-SPOT TB; EA = espondilite anquilosante; nl = normal; IC = intervalo de confiança.

## DISCUSSÃO

Alguns estudos, sobre o papel dos IGRAs e do TT para rastreamento de TBL em pacientes com AR antes do início do anti-TNF, foram publicados. A segurança para o uso de anti-TNF depende do grau de confiabilidade destes testes, o que torna muito relevante a realização destes estudos. Nesta revisão de literatura, os autores observaram que os estudos incluídos são heterogêneos em relação ao desenho, ao grupo de comparação, ao tamanho da amostra e aos próprios testes. Os grupos de comparação foram muito diversificados, muitos deles compostos por pessoas com transtornos imunes, portadoras de outras doenças reumáticas. Grande parte das publicações utilizou pacientes candidatos ao tratamento com anti-TNF, ou mesmo já em uso, tanto para o grupo AR como para o grupo de comparação. Algumas vezes foram considerados testes realizados previamente e registros de prontuários. Entre os estudos que utilizaram indivíduos saudáveis para o grupo de comparação, os critérios de inclusão também variaram muito. Um estudo incluiu profissionais de saúde no grupo de comparação <sup>(10)</sup> e outro comparou AR com TB doença <sup>(45)</sup>, enquanto outros excluíram pessoas que possivelmente pudessem estar contaminadas pelo *M. tuberculosis*. O TT variou desde o tipo de PPD utilizado até o intervalo para leitura e o ponto de corte. Os IGRAs eram do tipo SPOT ou QTF e este último variou quanto à geração do teste. A comparação entre os testes, no mesmo indivíduo, foi apresentada de forma diferente em cada estudo e os testes estatísticos também variaram e em alguns estudos estavam ausentes. Os países onde as pesquisas foram desenvolvidas eram diferentes em relação a prevalências de TB e a cobertura vacinal com BCG. A prevalência de tuberculose por 100 000 habitantes dos



países-sede dos estudos, segundo dados da OMS referente ao ano de 2009 revelaram: Estados Unidos 4,5; Alemanha 5,9; Israel 6,3; Reino Unido 15; Japão 25; Turquia 26; Argentina 40; Brasil 50; Peru 126, todos por 100 000 hab<sup>(46)</sup>.

Todas estas diferenças metodológicas levaram a diferentes resultados, tanto na proporção de resposta positiva ao TT em pacientes com AR, como na concordância entre o TT e os IGRAs. A positividade ao TT entre os pacientes com AR variou muito nos diferentes estudos, mesmo em estudos realizados com populações oriundas de regiões com endemicidade semelhante.

Os estudos de Ponce de Leon et al<sup>(8,9)</sup> e o estudo de Ravelo et al<sup>(31)</sup>, embora tenham sido realizados no mesmo país (Peru), encontraram resultados discordantes. Entretanto, a diferença do tamanho amostral pode se constituir num viés. Nos 2 estudos de Ponce de Leon a reatividade no grupo AR foi significativamente menor do que a do grupo de comparação saudável, já no estudo de Ravelo a reatividade ao TT foi igual nos 2 grupos, sendo que o grupo de comparação era constituído de contatos domiciliares dos casos de AR, e portanto teoricamente com chances semelhantes de contaminação. Devido a este fato, no obstante o menor tamanho de amostra, não podemos deixar de considerar seu resultado. Num país com prevalência de TB de 126/100 000 hab, a positividade do TT não alcançou 30% em grupo AR nos estudos de Ponce de León, enquanto no grupo de comparação chegou a 70%, mas no mesmo país o grupo AR no estudo de Ravelo apresentou positividade de 46,8%. O grau de imunossupressão por medicamentos, especialmente os corticosteróides, nos pacientes dos estudos de Ponce de León não foi

informado, e pode estar relacionado com a reduzida resposta ao TT entre estes pacientes.

Seis estudos foram realizados na Turquia, país com prevalência de 26/100 000 hab<sup>(32,35,38,40,41,42)</sup>. Quatro<sup>(35,40,41,42)</sup> tiveram reatividade elevada ao TT no grupo AR (> 50%) e em 2 a reatividade foi de 24,1 e 29,8%<sup>(32,38)</sup>. Todos apresentaram percentual de reatividade maior no grupo de comparação. Os grupos de comparação usados nos estudos feitos na Turquia foram compostos de pacientes com EA e outras doenças reumáticas. O ponto de corte foi  $\geq 5$ mm para ambos os grupos em 5 estudos, apenas 1 usou ponto de corte de 10mm para grupo com EA<sup>(38)</sup>. Neste país os resultados dos estudos foram concordantes entre si. A reatividade ao TT nos estudos feitos na Turquia foi melhor do que nos estudos realizados no Peru, a despeito da prevalência de TB na Turquia ser consideravelmente menor.

Dois estudos foram feitos no Japão, país com prevalência de TB de 25/100000 hab, muito semelhante à da Turquia. Um com grupo de comparação saudável e usando corte de 5mm para ambos os grupos encontrou baixa positividade no grupo de AR (21,4%) e muito elevada positividade no grupo de saudáveis (87,9%), porém o valor de corte de 5mm para população saudável não é o recomendado, e talvez se o autor considerasse valor de corte de 10mm, a diferença entre os grupos não fosse tão pronunciada<sup>(7)</sup>. O outro estudo japonês comparou AR sem passado de TB, com AR com passado de TB e usou valor de corte de 10mm em ambos os grupos. A reatividade nos 2 grupos foi elevada e próxima entre si (48% e 52%), entretanto os autores não apresentaram cálculo de significância estatística<sup>(43)</sup>.

Os estudos realizados em países com baixa prevalência de TB, também não encontraram resultados concordantes entre si. Um estudo realizado na Alemanha encontrou reatividade ao TT menor no grupo AR do que no de comparação composto por EA e AP, mas não foi apresentado pelos autores teste de significância <sup>(34)</sup>. Outros 2 estudos, um feito em Israel e outro nos EEUU encontraram resultados opostos ao da Alemanha <sup>(37,39)</sup>.

Desta forma, mesmo quando comparamos estudos de regiões com prevalências semelhantes, ainda assim não encontramos consenso nos resultados. Provavelmente, além da situação epidemiológica da TB no local de realização do estudo e do tamanho da amostra, diferenças intrínsecas às populações com AR podem interferir nestes resultados. Sabemos que algumas diferenças geneticamente condicionadas interferem no fenótipo da AR. Assim, o maior ou menor comprometimento na função linfocitária pode ocorrer entre estes pacientes <sup>(6)</sup>. Ainda a ser considerado, o grau de imunossupressão por medicamentos como corticosteróides e DMCD (drogas modificadoras do curso da doença) e o grau de atividade e gravidade da AR. Estas variáveis não foram apresentadas nos estudos avaliados.

Os IGRAs tornaram-se importantes no diagnóstico de TBL por serem testes mais específicos que o TT <sup>(12,13,14)</sup>. Vários países têm adotado IGRAs para diagnóstico de TBL, nos programas de controle de TB e diretrizes são disponíveis <sup>(47,48,49)</sup>. Contudo na AR, a utilidade dos IGRAs para rastrear TBL ainda não possui evidência suficiente.

Quatro estudos não tinham grupo de comparação ou não informaram o resultado do IGRA neste grupo <sup>(7,33,36,44)</sup>. Apenas 3 estudos informaram

resultado estatístico de comparação entre os grupos em relação aos IGRAs (9,10,37). Destes somente em um havia diferença com maior positividade no grupo de comparação (9). Os demais estudos não realizaram testes que poderiam vir a contribuir na análise da utilidade dos IGRAs nas populações com AR. Somente 3 estudos informaram os resultados indeterminados em ambos os grupos e todos apresentaram maior proporção de resultados indeterminados no grupo de AR (37,39,40). Desta forma, ainda não foi possível concluir pela utilidade ou não destes testes na nossa população alvo, através desta revisão de literatura.

Em relação à concordância entre TT e IGRA, os estudos também não foram uniformes. No grupo AR a concordância entre TT e um IGRA, variou de 54% a 89%. Se separarmos os estudos pelo tipo de IGRA, aqueles que usaram um tipo de SPOT encontraram concordância com TT que variou de 76% a 89% no grupo AR e não informaram sobre concordância no grupo de comparação. Os estudos com Quantiferon mostraram concordância mais baixa. Para os estudos que utilizaram os QTF G2 a concordância variou de 56% a 70% no grupo AR e de 49% a 84% no grupo de comparação. Para os que utilizaram o QTF G3 a concordância variou de 54,5% a 70% no grupo AR e de 82% a 100% no grupo de comparação.

O estudo de Shovman (39), com QTF G2 encontrou concordância no grupo AR maior do que no grupo de comparação enquanto o estudo de Inanc (40) encontrou concordância maior no grupo de comparação.

Em relação à discordância entre os TT e IGRAs, só um estudo apresentou análise estatística e foi significativa no grupo AR, mas não no grupo de

comparação <sup>(9)</sup>. O par discordante mais frequente entre os estudos foi (TT + / IGRA -), variando de 15,5% a 50%, enquanto o par (TT - / IGRA +) variou de 0% a 10,4%.

## **CONCLUSÃO**

Não houve consenso entre os estudos em relação à resposta ao TT em pessoas com AR, mesmo em países com populações com prevalência de TB semelhantes. Não foi informado o grau de imunossupressão pelo uso de medicamentos, especialmente corticosteróides, nos pacientes incluídos. Talvez isto possa explicar resultados diferentes entre estudos realizados em locais com a mesma endemicidade para TB e políticas de vacinação semelhantes.

O número de estudos que realizou análise estatística comparando a resposta a um IGRA nos grupos AR e de comparação foi pequeno (somente 3). E mostraram resultados discordantes.

A concordância entre os testes QTF G3 e TT foi melhor no grupo de comparação. A concordância do TT com QTF G2, embora maior no grupo de comparação, não apresentou diferença tão acentuada. Os estudos que usaram um T – SPOT não informaram sobre concordância em grupo de comparação. A frequência de pares concordante dos testes foi em sua maioria superior a 50%, porém concordância significativa só foi comprovada em 3 estudos que apresentaram análise estatística, com grau de significância.

Apesar da grande maioria dos estudos não ter apresentado análise estatística de discordância, chama a atenção o predomínio do par discordante (TT+ / IGRA -) sobre o (TT- / IGRA+), nos levando a considerar não justificado a

substituição do TT por um IGRA, para aumentar a segurança para rastrear TBL em AR, antes de imunossupressão.

## REFERÊNCIA

1. Ministério da Saúde – **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Reumatóide**. Portaria SAS/MS nº 865, 05 de novembro de 2002
2. Gartlehner G; Hansen R. A; Jonas B. L; Thieda P; Lohr K. N. **The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis**. Journal of Rheumatology, 2006; 33 (12): 2398-2408
3. Bongartz T; Sutton A. J; Sweeting M.J et al. **Anti-T9NF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful in randomized controlled trials**. The Journal of the American Medical Association, 2006; 295 (19): 2275-85
4. Conde MB, de Melo FA, Marques AM et al. **III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis**. J Bras Pneumol. 2009; 35 (10): 1018-48
5. Official Statement of American Thoracic Society was adopted by ATS Board of Directors, July 1999. **Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection**. Am J Respir Crit Care Med, 2000; 161:1376-95
6. Silverman A H, Johnson J S, Vaughan J H, McGlamory J C. **Altered Lymphocyte reactivity in Rheumatoid Arthritis**. Arthritis and Rheumatism 1976; 19 (3): 509-515

7. Murakami S; Takeno M; Kirino Y; Kobayashi M et al. **Screening of tuberculosis by interferon gamma assay before biologic therapy for rheumatic arthritis.** Tuberculosis (Edinb), 2009; 89 (2): 136-41
8. Ponce de Leon D; Acevedo - Vasques E; Sanches – Torres A et al. **Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: Study in a population with high prevalence of tuberculosis.** Annals of the Rheumatic Disease 2005; 64: 1360-61
9. Ponce de Leon D.;Vasques E.A.; Alvizuri S; Gutierrez C. et al. **Comparison of Interferon-  $\gamma$  Assay with Tuberculin Skin Testing for Detection of Tuberculosis (TB) Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis in a TB-Endemic Population.** The journal of Rheumatology 2008; 35 (5): 776-81
10. Marques C. D. L. **Avaliação do testes T-SPOT TB no diagnóstico de infecção tuberculosa latente em artrite reumatóide.** T-SPOT TB tests assessment in the diagnosis of latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis. Unpublished dissertation, FIOCRUZ, 2008.
11. Homayoun Shams et al. **Enzyme-linked Immunospot and Tuberculin Skin Testing to Detect Latent tuberculosis infection.** American J. of Respiratory and Critical Care Medicine, 2005; Vol. 172
12. Menzies D; Pai M; Comstock G. **Meta-analysis: New Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Areas of Uncertainty**



**and Recommendations for Research.** Annals of Internal Medicine, 2007;146 (5): 340-54

13. Pai M; Zwerling A; Menzies D. **Systematic Review: T-Cell-based Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Update.** Annals of Internal Medicine, 2008; 149 (3): 177-84
14. Diel R; Goletti D; Ferrara G et al. **Interferon- $\gamma$  release assays for diagnosis of latent M. tuberculosis infection: A systematic review and meta-analysis.** ERJ Express, 2010: 1-25
15. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. **The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis.** Arthritis Reum, 1988; 31: 315-324
16. Fuchs I, Avnon L, Freund T, Abu-Shakra M. **Repeated tuberculin skin testing following therapy with TNF- $\alpha$  inhibitors.** Clin Rheumatol, 2009; 28 (2): 167-72
17. Martin J, Walsh C, Gibbs A et al. **Comparison of interferon  $\gamma$  release assay and conventional screening tests before tumour necrosis factor  $\alpha$  blockade in patients with inflammatory arthritis.** Ann Rheum Dis, 2010; 69 (1): 181-5
18. Bocchino M, Matarese A, Belofiore B et al. **Performance of two commercial blood IFN-gamma release assays for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in patient candidates**

- for anti-TNF-alpha treatment.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008; 27 (10): 907-13
19. Park J. K, Seo G. Y, Lee J. S et al. **Positive conversion of tuberculin skin test and performance of Interferon release assay to detect hidden tuberculosis infection during anti-tumour necrosis factor agent Trial.** J Rheumatol, 2009; 36 (10): 2158-63
20. Sellan J, Hamdi H, Roy Carine et al, for the RATIO (Research Axed on Tolerance of Biotherapies) Study Group. **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: 1610-1615
21. Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D et al. **QuantiFERON –TB Gold and TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases.** Eur Respir J 2009; 33: 586-593
22. Matulis G, Jüni P, Villiger P. M, Gadola S. D. **Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with auto-immune disease: performance of a Mycobacterium tuberculosis antigen-specific interferon gamma assay.** Annals of the Rheumatic Disease 2008;67 (1): 84-90
23. Provezano G, Ferrante M. C, Simon G. **TB screening and TNF alpha treatment.** Thorax; 60 (7): 613-613

24. Behar S.M, Shin D. S, Maier A et al. **Use of the T-SPOT.TB Assay to Detect Latent Tuberculosis Infection Among Rheumatic Disease Patients on Immunosuppressive Therapy.** The Journal of Rheumatology 2009; 36: 3
25. Takahashi H, Shijehara K, Yamamoto M et al. **Interferon  $\gamma$  assay for detecting LTBI in RA patients during infliximab administration.** Rheumatol Int, 2007; 27 (12): 1143-8
26. Iseli A, Hullstrung H. D, Rodenhansen S et al. **Detection of tuberculosis by extensive screening in a patients with RA prior to anti-TNF  $\alpha$  therapy.** Rheumatology (Oxford), 2006; 45 (8): 1049-50
27. Kaushik V.V, Ambalavanan S, Binymin K. **Comment: Use of the Quantiferon TB Gold test as part of a screening programme in patients with RA under consideration for treatment with anti-TNF $\alpha$  agents: the Newcastle (UK) experience.** Rheumatology (Oxford), 2007; 46 (12): 1863-4; autor reply 1864-5
28. Gamboa-Cárdenas R. V, Acevedo-Vasques E, Gutiérrez C et al. **Riesgo de enfermedad tuberculosa en pacientes con artritis reumatóide.** An Fac Med (Perú), 2006; 67(4): 310-317.
29. Acevedo-Vásques E, Ponce de León D, Gamboa-Cárdenas R. **Latent Infection and Tuberculosis Disease in Rheumatoid Arthritis patients.** Rheum Dis Clin N Am 2009; 35: 163-181

30. Pandolfi P. L. D, Asurza C. P, Beraum Y et al. **Patrón de citocinas sérias en pacientes con artritis reumatoide de acuerdo a su reactividad al PPD.** Reumatol Clin [Barc], 2006; 2 (6): 289-93
31. Ravelo J, Camargo V, Huamanchumo R, et al. **Respuesta a tuberculina em Arthritis Reumatoide. Um estudo com controles intradomiciliarios/ Tuberculin response in rheumatoid arthritis. A study with household contacts.** Rev. colomb. Reumatol, 2005; 12(4):312-319
32. Köker I. H, Pamuk Ö. N, Karlikaya C et al. **A low prevalence of purified protein derivative test positivity in Turkish patients with rheumatoid arthritis . Association with clinical features and HRCT findings.** Clinical and Experimental Rheumatology 2007; 25: 54-59
33. Pratt A; Nicholl K; Kay L. **Use of the QuantiFERON TB Gold test as part of a screening programme in patients with RA under consideration for treatment with anti-TNF- alpha agents: the Newcastle (UK) experience.** Rheumatology (Oxford), 2007; 46 (6): 1035-6
34. Dinser R, Fousse M, Sester U et al. **Evaluation of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory arthropathies before treatment with TNF $\alpha$  blocking drugs using a novel flow-cytometric interferon $\gamma$  release assay.** Rheumatology, 2008; 47: 212-218

35. Hanta I, Ozbek S, Kuleci S, Kocabas A. **The evaluation of latent tuberculosis in rheumatologic disease for anti-TNF therapy: experience with 192 patients.** Clin Rheumatol, 2008; 27: 1083-1086
36. Der Y. Chen, Gwan H. S, TSU Y. H et al. **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 & Rheumatism (Arthritis Care & Research) 2008; 59 (6): 800-806
37. Greenberg J. D, Reddy S. M, Schloss S. G 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.** The Journal of Rheumatology, 2008; 35 (5): 770-5
38. Sezer I, Kocabas H, Melikoglu M. A, Arman M. **Positiveness of purified protein derivatives in rheumatoid arthritis patients Who are not receiving immunosuppressive therapy.** Clin Rheumatol, 2009; 28: 53-57
39. Shovman O, Anouk M, Vinnitsky N et al. **QuantiFERON-TB Gold in the identification of latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis: a pilot study.** Int J Tuberc Lung Dis, 2009; 13 (11): 1427-1432
40. Inanc N, Aydin S. Z, Karakurt S et al. **Agreement between Quantiferon- TB Gold Test and Tuberculin Skin Test in the**

**Identification of Latent Tuberculosis Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis.** The Journal of Rheumatology 2009; 36: 12

41. Karkucak M, Capkin E, Ozsus S et al. **An evaluation of the tuberculin skin test for anti TNF alpha prophylaxis in patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis.** Bratisl Lek Listy 2010; 111 (9): 498-501
42. Gogus F, Günendi Z, Karakus R et al, 2010. **Comparison of tuberculin skin test and QuantiFERON –TB gold in tube test in patients with chronic inflammatory disease living in a tuberculosis endemic population.** Clin Exp Med ,2010; 10: 173-177
43. Maeda T, Banno S, Maeda S et al. **Usefulness and limitations of QuantiFERON-TB Gold in Japanese rheumatoid arthritis patients: tuberculosis infection.** Mod Rheumatol, 2010; 20: 18-23
44. Tamborenea M. N, Tate G, Mysler E et al, 2010. **Prevalence of positive ppd in a cohort of rheumatoid arthritis patients.** Rheumatol Int, 2010; 30: 613-616
45. Der Y. Chen, Chen Y. M, Chen H. H et al. **Interferon-inducible protein-10 as a marker to detect latent and active tuberculosis in Rheumatoid Arthritis.** Int J tuberc lung Dis, 2011; 15 (2): 192-199
46. [www.who.int/tb/country/data/profiles/en/index.html](http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/index.html). Site da Organização Mundial de Saúde.

47. Bothamley GH, Ditiu L, Migliori GB, Lange C. **Active case finding of tuberculosis in Europe: a Tuberculosis Network European Trials Group (TBNET) survey.** Eur Respir J 2008; 32 (4): 1023-1030
48. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions.  
Tuberculosis. **Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control.** Royal College of Physicians, 2006.
49. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P et al. **Guidelines for using the QuantiFeron-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States.** MMWR Recomm Rep 2005; 54 (RR-15): 49-55

**ARTIGO 2****“Comparação dos testes QuantiFeron-TB Gold In Tube e Teste Tuberculínico em pacientes com e sem Artrite Reumatóide no Estado do Espírito Santo”**

Pereira A.M<sup>1</sup>, Valim V<sup>2</sup>, Dettoni V.V<sup>3</sup>, Fregona G.C<sup>4</sup>, Freitas M.V.C<sup>5</sup>, Zandonade E<sup>6</sup>.

Universidade Federal do Espírito Santo <sup>1,2,3,4,6</sup>

Universidade Federal do Ceará <sup>5</sup>

Ana Maria Pereira, MD<sup>1</sup>; Valéria Valim, MD, PhD<sup>2</sup>; Valdério V. Dettoni, MD, MS<sup>3</sup>; Geisa Fregona Carlesso, MS<sup>4</sup>; Max Vitor Carioca Freitas, MD, PhD<sup>5</sup>; Eliana Zandonade, PhD<sup>6</sup>.

Palavras chave: Artrite Reumatóide, Infecção Tuberculosa Latente, Diagnostico de Tuberculose, Teste Tuberculínico, PPD, Interferon-Gamma Release Assay, IGRA, Quantiferon.



## RESUMO

**Objetivo:** Objetivo deste estudo é comparar a positividade dos testes tuberculínico (TT) e QuantiFeron-TB Gold In Tube (QTF-TB GIT) em pacientes com e sem AR e comparar resultados de ambos os testes entre si.

**Metodologia:** O valor de TT  $\geq 5$ mm foi considerado como reator para o grupo com AR e  $\geq 10$ mm para o grupo sem AR. Para variáveis qualitativas, utilizou-se os testes Qui - quadrado e para as quantitativas, o teste t - Student para comparação dos grupos com e sem AR. Quando o grupo AR foi estratificado pelas condições: atividade da doença e imunossupressão por tratamento, utilizou-se o teste exato de Fisher para atividade da doença e Qui-quadrado para imunossupressão. A análise estatística realizada para avaliar concordância entre o PPD RT23 e o QTF-TB GIT utilizou o teste Kappa e para a discordância o McNemar. Foi considerado significativo o valor de  $p \leq 0,05$ , em todos os testes. **Resultado:** O TT foi reator em 40,8% do grupo com AR e em 25% do grupo sem AR ( $p = 0,187$ ) e o QTF-TB GIT foi positivo em 2 (4%) do grupo com AR e 3 (7,1%) do grupo sem AR ( $p = 0,5078$ ). Também não foi encontrada diferença significativa em relação à reatividade ao TT em AR quando comparados os estratos estar ou não com doença em atividade ( $p = 0,64$ ). Porém houve diferença significativa entre os estratos estar ou não imunossuprimido, com melhor resposta nos não imunossuprimidos ( $p = 0,032$ ). Os grupos com e sem AR não mostraram concordância estatisticamente significativa entre os 2 testes ( $K = 0,116$ ;  $p = 0,082$  (AR);  $K = 0,217$ ;  $p = 0,083$  (sem AR)). A discordância foi estatisticamente significativa, em ambos os grupos pelo teste McNemar ( $p = 0,001$  (AR);  $p = 0,039$  (sem AR)). Quando avaliado a amostra total (com AR + sem AR) foi encontrada concordância baixa, porém significativa entre os testes ( $K = 0,146$ ;  $p = 0,024$ ), e discordância também significativa ( $p = 0,001$ ). **Conclusão:** Não houve diferença significativa em relação aos grupos AR e sem AR, entretanto o sub-grupo de AR imunossuprimido por tratamento apresentou pior reatividade ao TT, com significância estatística.

## ABSTRACT

**Objective:** The goal of the study is to compare the positivity of Tuberculinic Skin Test (TST) and QuantiFeron-TB Gold In Tube tests in patients with and without RA and compare results of both tests with each other. **Methodology:** The TST  $\geq 5$ mm value was considered as positive for the RA group and  $\geq 10$ mm for the group without RA. For the qualitative variables Chi-Square tests were used and for the quantitative variables the t-Student test was used to compare the groups with and without RA. When the group with RA was stratified by conditions: activity of disease and immunosuppression by treatment, the exact Fisher test was used for the activity of disease and the Chi-Square test was used for the immunosuppression. The statistical test used to analyze the agreement between the TST and the Quantiferon was the Kappa test and for the disagreement the McNemar test was used. The significance value was set at  $p \leq 0,05$ , for all tests. **Results:** The TST was positive in 40,8% of the group with RA and in 25% of the group without RA ( $p = 0,187$ ) and the Quantiferon was positive in 2 (4%) of the RA group and 3 (7,1%) of the group without RA ( $p = 0,5078$ ). No significant difference in relation to the reactivity to TT in RA was found when the strata were compared for having or not the disease active ( $p=0,64$ ). However, a significant difference was found between the strata with and without immunosuppression, with better results for the not immunosuppressed ( $p = 0,032$ ). The groups with and without RA did not yield a statistically significant agreement between the 2 tests ( $K = 0,116$ ;  $p = 0,082$  (RA);  $K = 0,217$ ;  $p = 0,083$  (without RA)). The disagreement was statistically significant, in both groups with McNemar test ( $p = 0,001$  (RA);  $p = 0,039$  (without RA)). When the total sample was assessed (with RA+ without RA), a low but significant agreement between tests was found ( $K = 0,146$ ;  $p = 0,024$ ), and also significant disagreement ( $p = 0,001$ ).] **Conclusion:** There was no difference between the groups in relation to the tests, however the sub-group RA immunosuppressed by treatment showed the worst reactivity to TT, with statistical significance.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Latent Tuberculosis Infection, Tuberculin Skin Test, PPD, Interferon-Gamma Release Assay, IGRA, Quantiferon.

## I INTRODUÇÃO

O Brasil, país com alta prevalência de TB <sup>(1)</sup>, ocupa o 19º lugar em número de casos no mundo, segundo a Organização Mundial de Saúde. O coeficiente de incidência da tuberculose no ano de 2009 no Brasil foi de 38,3 casos/100.000 habitantes e no estado do Espírito Santo de 36,4 casos/100.000 habitantes <sup>(2)</sup>.

O uso de agentes biológicos no tratamento da Artrite Reumatóide (AR) marcou o início de uma nova era terapêutica que mudou o prognóstico da doença <sup>(3)</sup>. Entretanto, eventos adversos infecciosos, especialmente no caso do anti-TNF $\alpha$ , a tuberculose, requerem cuidado em sua prescrição <sup>(4,5,6)</sup>. O rastreamento da TBL é necessário para todos os candidatos ao uso de anti-TNF- $\alpha$ .

O teste tuberculínico cutâneo (TT) que utiliza o *purified protein derivative* (PPD) é usado juntamente com história clínica e radiografia de tórax para este fim, porém ele contém vários antígenos que são encontrados em outras micobactérias, portanto, sua positividade pode não traduzir infecção em pacientes vacinados, ou com outras micobacterioses ambientais <sup>(7,8)</sup>. Sua sensibilidade em pacientes imunossuprimidos tanto por doença, a exemplo da AR, como por tratamento é baixa <sup>(9,10,11,12,13)</sup>. Um TT reator indica o tratamento da TB latente, geralmente feita com isoniazida <sup>(14,15)</sup>. Trabalhos realizados em áreas de alta prevalência de TB mostraram que os portadores de AR reagem menos ao TT do que a população geral <sup>(12,16,17,18)</sup>. Portanto, é necessário um método de rastreamento entre os pacientes com AR, mais confiável, que nos permita decidir com maior segurança quanto à indicação ao uso de anti-TNF $\alpha$  e

a indicação de tratamento prévio para TB latente. Tão importante quanto a prevenção da TB é evitar o tratamento desnecessário, principalmente naqueles com risco aumentado para eventos adversos aos tuberculostáticos <sup>(19)</sup>.

Testes *ex-vivo* (em inglês, *Interferon-gamma release assays - IGRAs*) foram desenvolvidos para detectar o Interferon -  $\gamma$  produzido por linfócitos de indivíduos infectados pelo *M. tuberculosis*. Os IGRAs desenvolvidos mais recentemente utilizam antígenos específicos do *M.tuberculosis*, *6-kD M. tuberculosis early-secreted antigenic target protein* (ESAT-6) e a *10-kD culture filtrate protein* (CFP10), que são ausentes no BCG e na maioria das micobactérias ambientais <sup>(7)</sup>. Dois IGRAs estão disponíveis comercialmente o T-SPOT TB (Oxford Immunotec, Abingdon, UK) e o QuantiFeron (QTF) (Cellestis, Carnegie, Austrália). O teste QuantiFeron-TB Gold In Tube (3ª geração), utiliza além dos antígenos ESAT-6 e CFP10 o antígeno TB7.7(p4). Muitos estudos compararam os resultados de TT e IGRAs em pessoas com TB confirmada por baciloscopia de escarro, em contatos de TB ou em profissionais de saúde, tanto em indivíduos vacinados com BCG, quanto em não vacinados. Três revisões sistemáticas e meta-análises, publicadas nos anos de 2007, 2008 e 2010 <sup>(20,21,22)</sup>, avaliaram a sensibilidade e especificidade dos IGRAs e concluíram que a sensibilidade foi sub-ótima, semelhante a do TT, sendo que o T-SPOT-TB mostrou-se um pouco mais sensível que o Quantiferon e a especificidade dos IGRAs foi superior a do TT, principalmente em populações que receberam vacinação BCG.

O objetivo deste estudo é comparar a positividade dos testes PPD RT23 e QuantiFeron-TB Gold In Tube (QTF-TB GIT) em pessoas com e sem AR e comparar resultados dos testes PPD RT23 e QTF-TB GIT entre si.

## METODOLOGIA

### Desenho

Estudo observacional, comparativo em relação à resposta aos testes PPD RT23 e QTF-TB GIT em pessoas com e sem AR.

### Amostra

O tamanho da amostra foi calculado usando dados de comparação entre TT e IGRAs. Consideramos que a proporção de todos os pares concordantes de ambos os testes (TT e IGRAs) é de 55% e que a proporção de pares discordantes de um dos testes é 22% <sup>(23)</sup>. Utilizando o teste de McNemar (programa BioEstat 3.0), encontramos tamanhos de amostra igual a 49 indivíduos em cada grupo, para um poder do estudo de 0,80.

Foram elegíveis para o estudo pessoas com diagnóstico de AR, conforme critérios diagnósticos de AR revisados em 1987, do *American College of Rheumatology* (ACR) <sup>(24)</sup> e em proporções semelhantes de sexo e faixa etária, pessoas sem diagnóstico de AR, com idade superior ou igual a 18 anos, que sabidamente não fossem portadoras de quaisquer das seguintes condições: diabetes mellitus, cirrose hepática, doença renal crônica, síndrome da imunodeficiência adquirida ou portador de HIV, neoplasias e doenças do tecido conjuntivo (lupus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, esclerose sistêmica, espondiloartropatias, miopatias inflamatórias e vasculites) ou que tivessem recebido transplante.

Pacientes com AR, que vieram à consulta de rotina no ambulatório, no período de fevereiro a julho de 2008, foram sucessivamente convidados a participar do

estudo. Aqueles que aceitaram foram avaliados em relação aos critérios de inclusão e exclusão para compor a amostra.

As pessoas incluídas com diagnóstico de AR eram, na sua maioria, atendidas no serviço de reumatologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), algumas pessoas avaliadas pela comissão de reumatologia que libera a terapia biológica no ES, que estavam aguardando aprovação para uso da droga, e em menor número pacientes de consultório particular. Para compor o grupo sem diagnóstico de AR foram recrutados pacientes que vinham ao HUCAM para avaliação de rotina na oftalmologia ou ginecologia, acompanhantes destes pacientes e acompanhantes, não co-sanguíneos, dos pacientes do ambulatório de reumatologia e por fim pessoas da população não usuária do HUCAM, excetuando-se profissionais de saúde.

Todos os participantes foram voluntários, assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e preencheram os critérios de inclusão (CI) e exclusão (CE). O CI foi ser elegível para o estudo e assinar o TCLE. Os CE foram história prévia ou atual de TB, história prévia ou atual de tratamento de TB latente, pessoas submetidas à TT nos últimos 12 meses, pessoas incapazes legalmente, pacientes em uso de anti-TNF $\alpha$ , ou em uso de imunossupressor por outra causa que não AR. Tanto pacientes quanto controles que apresentaram pelo menos um teste positivo realizaram radiografia de tórax e foram avaliados por especialista do programa de tuberculose.

## Instrumentos de avaliação

Uma equipe formada por 1 reumatologista e 2 estudantes de medicina, previamente treinados e supervisionados, aplicaram formulário com dados de identificação e história de vacinação para TB, TB prévia e contato domiciliar com portadores de TB. Os pacientes com AR foram submetidos à avaliação clínica incluindo dados como duração da artrite reumatóide, tratamento atual e atividade clínica da AR, avaliada através do VHS (Velocidade de Sedimentação das Hemácias) e da Proteína C Reativa ultrasensível (PCR) e do *Disease Activity Score 28 (DAS-28)* <sup>(25)</sup>.

Após preenchimento dos formulários, foi colhido de todos os participantes 2 ml de sangue, colocado 1 ml em cada tubo heparinizado do kit QTF-TB GIT (teste e controle), que foi encaminhado ao laboratório de imunologia do HUCAM. Somente os portadores de AR, colheram mais 20 ml de sangue para realização do VHS e PCR ultrasensível em laboratório particular de Vitória, ES. Em seguida os sujeitos da pesquisa foram levados ao ambulatório de tuberculose do HUCAM onde foram submetidos a teste padronizado de PPD RT23, e orientados a retornar após 72h para leitura.

O TT foi considerado reator, quando após 72h havia uma endureção  $\geq 5$ mm para o grupo com AR, e  $\geq 10$ mm para o grupo sem AR. A leitura do TT foi feita de forma padronizada e cega, por um mesmo observador experimentado, em centro de referência para diagnóstico e tratamento de tuberculose no estado.

O teste QTF-TB GIT foi realizado utilizando metodologia disponível comercialmente (Cellestis Ltda, Austrália) <sup>(26)</sup>. Após a coleta, os tubos (tubo controle contendo apenas heparina e tubo teste contendo os antígenos ESAT-

6, CFP-10 e TB7.7) foram homogeneizados e imediatamente incubados a 37°C por 24 horas. Após o período de incubação, os tubos foram centrifugados e o sobrenadante foi aliquoteado e armazenado a 4°C até a realização do teste de ELISA. Após finalizada a inclusão, foi realizado o teste para quantificação do INF- $\gamma$  utilizando metodologia recomendada pelo fabricante.

#### Análise de dados

Os resultados foram incluídos em banco de dados no programa SPSS versão 15.0 e analisados estatisticamente, comparando a positividade dos testes entre si (análise intragrupo) e entre pessoas com e sem AR (intergrupo), bem como comparando o resultado do TT em subgrupo de AR com e sem doença em atividade, conforme resultado do DAS 28 e subgrupo de AR imunossuprimido e não imunossuprimido. Pacientes em uso de dose diária  $\geq 15$ mg de prednisona, pacientes em uso de metotrexate em dose semanal  $\geq 10$ mg e aqueles usando outros DMARDs foram considerados imunossuprimidos.

Para variáveis demográficas, exposição à TB e vacinação BCG foram utilizados os testes Qui-quadrado (variáveis qualitativas) e teste t-Student (variáveis quantitativas) para a comparação dos grupos com e sem AR. Em relação à reatividade ao TT nos estratos de AR: doença com e sem atividade e imunossuprimidos e não imunossuprimidos por tratamento, foram utilizados os testes exato de Fisher e Qui-quadrado, respectivamente. Análise estatística realizada para avaliar concordância entre o PPD RT23 e o QTF-TB GIT utilizou o teste Kappa e para a discordância o McNemar. Foi considerado significativo o valor de  $p \leq 0,05$ , em todos os testes.



## RESULTADOS

### Dados Sociodemográficos da Amostra e Perfil dos Pacientes com AR:

Foram incluídas 49 pessoas com AR e 40 sem AR. Um paciente com AR foi excluído por diabetes mellitus e 3 foram retirados da análise porque não retornaram para leitura do TT (1 com AR e 2 sem AR).

A maioria dos indivíduos da amostra era do sexo feminino, 42 (84%) no grupo com AR, e 35 (83,3%) no grupo sem AR. Não houve diferença entre os grupos, quanto a gênero, cor da pele, escolaridade, renda e local de moradia após aplicação do teste Qui-quadrado (Tabela 1). No grupo com AR a idade média foi de 54,5 ( $\pm$  12,2) anos e no grupo sem AR foi de 50,9 ( $\pm$  11,7) anos. O teste t-Student não encontrou diferença significativa entre os 2 grupos em relação a idade ( $p$ : 0,315).

Tabela 1: Perfil Sociodemográfico dos indivíduos nos grupos com e sem AR

Variável	Categoria	Grupo com AR		Grupo sem AR		p-valor*
		N	%	N	%	
Sexo	masculino	8	16,3	7	17,5	0,883
	feminino	41	83,7	33	82,5	
Cor	branca	20	40,8	21	52,5	0,271
	não branca	29	59,2	19	47,5	
Escolaridade	analfabeto	5	10,2	3	7,5	0,451
	1 a 4 anos	12	24,5	7	17,5	
	5 a 8 anos	18	36,7	12	30,0	
	9 a 11 anos	6	12,2	11	27,5	
	12 anos e mais	8	16,3	7	17,5	
Salário mínimo (sm)	menos de 1 sm	32	65,3	19	47,5	0,290
	1 a 1,99 sm	10	20,4	12	30,0	
	2 a 2,99 sm	3	6,1	6	15,0	
	3 a 3,99 sm	3	6,1	1	2,5	
	4 sm e mais	1	2,0	2	5,0	
Município	R.Metropolitana	45	91,8	39	97,5	0,455
	Interior	4	8,2	1	2,5	

R. Metropolitana: Região Metropolitana

\* Teste qui-quadrado

A duração média de AR foi 11,5 anos ( $\pm 9,06$  a), 74% deles tinham fator reumatóide positivo e a maioria (90%) estava com a doença em atividade. A média do DAS 28 foi de 4,76 ( $\pm 1,53$ ), a do VHS na 1ª hora foi 61,2 mm ( $\pm 32,6$ ) e do PCR ultrasensível foi 1,19 ( $\pm 1,50$ ) U/ml, para um valor de referência de  $\leq 0,80$  (Tabela 2). Somente 2 pacientes estavam usando prednisona e a dose máxima foi 7,5 mg. Cinquenta e nove por cento estavam em uso de Metotrexato com dose máxima semanal de 20mg e média de 16,5 mg ( $\pm 5,9$ ) e 24,5% estavam em uso de 20mg ao dia de leflunomida. Alguns pacientes usavam Metotrexato e Leflunomida associados.

Tabela 2: Descrição dos pacientes com AR

Variável	Categoria	N	%	Média (DP)	Mediana
F. R	Positivo	36	75,0		
	remissão	5	10,4	4,7 (1,5)	4,6
	baixa atividade	2	4,2		
DAS 28	moderada atividade	23	47,9		
	alta atividade	18	37,5		
VHS	v.r.15 – 20 mm			61,2 (32,6)	64,0
PCR ultrasensível	v.r. ≤ 0,80			1,19 (1,50)	0,66
Tempo Doença	m.r. Em anos			11,5 (9,1)	10,0

FR: fator reumatóide; DAS: disease activity score; VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C reativa; v.r.: valor de referência; m.r.: medida de referência.

Quanto à exposição intradomiciliar à tuberculose e ao estado vacinal para BCG, os grupos também foram semelhantes, conforme teste Qui-quadrado (Tabela 3).

Tabela 3: Exposição intradomiciliar à tuberculose e vacinação BCG.

Variável	Categoria	Grupo com AR		Grupo sem AR		p-valor*
		N	%	N	%	
TB	não	44	91,7	37	92,5	0,886
	Intradomiciliar	4	8,3	3	7,5	
BCG	não	26	72,2	32	84,2	0,211
	sim	10	27,8	6	15,8	
cicatriz vacinal	não	30	61,2	28	70,0	0,387
	sim	19	38,8	12	30,0	

\* Teste qui-quadrado

#### Resultados dos testes PPD RT23 e QTF-TB GIT

O PPD RT23 foi reator em 40,8% do grupo com AR e em 25% do grupo sem AR ( $p = 0,187$ ), o diâmetro médio no grupo com AR foi de 4,51mm ( $\pm 5,9$ mm) e no grupo sem AR foi de 5,05 mm ( $\pm 7,06$ mm) ( $p = 0,697$ ). Quando considerado, no grupo sem AR, o valor de  $\geq 5$ mm como reator, a proporção de reatores subiu para 40% ( $p: 0,938$ ). No grupo AR aqueles que estavam com doença em atividade apresentaram reatividade de 44,2% e os sem atividade de 60% ( $p = 0,64$ ) e entre os imunossuprimidos a reatividade ao TT foi de 30,3% e os não imunossuprimidos de 62,5% ( $p = 0,032$ ). O QTF-TB GIT foi positivo em 5 testes (5,6%), sendo 2 (4,1%) do grupo com AR e 3 (7,5%) do grupo sem AR ( $p = 0,486$ ) (Tabela 4).

Tabela 4 – Resultados de PPD RT23 e QuantiFeron - TB Gold In Tube em grupo com e sem AR

Variável	Categoria	AR		Sem AR		p-valor*
		N	%	N	%	
Quantiferon	positivo	2	4,1	3	7,5	0,486
	negativo	47	95,9	37	92,5	
	indeterminado	0	0%	0	0%	
TT	≥ 10 mm	13	26,5	10	25,0	0,985
	5 a 9 mm	7	14,3	6	15,0	
	< 5 mm	29	59,2	24	60,0	
TT1	Reator	20	40,8	10	25,0	0,187
	Não reator	29	59,2	30	75,0	
TT2	Reator	20	40,8	16	40,0	0,938
	Não reator	29	59,2	24	60,0	

TT1: (Reator ≥ 5 no grupo AR e ≥10 no grupo sem AR)

TT2: (Reator ≥ 5 nos dois grupos)

\* Teste qui-quadrado

Comparando os resultados de PPD RT23 e QTF-TB GIT, não foi encontrado concordância significativa tanto no grupo com AR quanto no sem AR ( $K = 0,116$ ;  $p = 0,082$  (AR);  $K = 0,217$ ;  $p = 0,083$  (sem AR)) e foi encontrado discordância significativa em ambos os grupos ( $p = 0,001$  (AR);  $p = 0,039$  (sem AR)). Quando observado a amostra total (com AR + sem AR) foi encontrada

concordância baixa, porém significativa entre os testes (Kappa = 0,146;  $p = 0,024$ ), e discordância também significativa ( $p = 0,001$ ). Quando considerado para grupo sem AR o  $TT \geq 5\text{mm}$  como reator, houve concordância significativa entre os testes para este grupo ( $K = 0,217$ ;  $p = 0,027$ ) e discordância igual a do grupo com AR ( $p = 0,001$ ) (Tabela 5).

Tabela 5 – Concordância entre PPD RT23 e QuantiFeron-TB Gold In Tube.

		Quantiferon					
TT	Resultado	Grupo AR		Grupo sem AR		Total	
		positivo	negativo	positivo	negativo	positivo	negativo
TT1	Reator	2 (10%)	18 (90%)	2 (20%)	8 (80%)	4 (13%)	26 (87%)
	Não reator	0 (0%)	29 (100%)	1 (3%)	29 (97%)	1 (2%)	58 (98%)
Kappa (p-valor)		0,116 (0,082)		0,217 (0,083)		0,146 (0,024)	
p-valor		0,001		0,039		0,001	
McNemar							
TT2	Reator	2 (10%)	18 (90%)	3 (19%)	13 (81%)	5 (14%)	31 (86%)
	Não reator	0 (0%)	29 (100%)	0 (0%)	24 (100%)	0 (0%)	53 (100%)
Kappa (p-valor)		0,116 (0,082)		0,217 (0,027)		0,161 (0,001)	
p-valor		0,001		0,001		0,001	
McNemar							

TT1: (Reator  $\geq 5$  no grupo AR e  $\geq 10$  no grupo sem AR)

TT2: (Reator  $\geq 5$  nos dois grupos)



## IV DISCUSSÃO

### 1. Em relação aos resultados de TT:

O presente estudo não encontrou diferença entre os grupos com e sem AR em relação à resposta ao TT. Uma grande parcela dos pacientes da amostra estava subtratada. Este fato pode ter favorecido a reatividade ao TT no grupo com AR, já que muitos participantes não se encontravam imunossuprimidos por medicação. A redução estatisticamente significativa da reatividade ao TT entre os pacientes imunossuprimidos por medicação em relação aos não imunossuprimidos suportam este argumento. A maioria dos pacientes da amostra estava com a doença em atividade, no entanto, a diminuição da reatividade ao TT decorrente da própria doença não foi observada neste estudo.

Muitos estudos demonstraram menor reatividade ao TT entre pessoas com AR, incluindo um estudo realizado no nordeste brasileiro, no estado de Pernambuco (12,13,16,17,18). Entretanto, outros autores obtiveram resultados concordantes com o nosso. Shovman et al num estudo em Israel, verificou reatividade ao TT maior no grupo de AR (45%) do que no controle (26%), e a média do diâmetro do TT também foi maior no grupo AR<sup>(27)</sup>. O estudo de Greenberg et al realizado nos Estados Unidos, encontrou reatividade ao TT ( $\geq 10\text{mm}$ ) em 16,4% em AR e 11,9% nos controles, quando reduziu o ponto de corte para  $\geq 5\text{mm}$  no grupo de AR, a reatividade aumentou para 21,3%. Os pacientes que foram não reatores no 1º teste ( $\geq 10\text{mm}$  para o controle e  $\geq 5\text{mm}$  para AR) foram submetidos a outro teste 14 dias após. Nenhum controle se tornou reator, mas sim algumas pessoas do grupo AR, aumentando o percentual de TT reator

neste grupo para 29,5% <sup>(28)</sup>. Ravelo et al, no Peru, pesquisaram a resposta ao TT em pessoas com AR e seus contatos domiciliares. Os autores encontraram resultados semelhantes nos 2 grupos, 46,8% nas pessoas com AR e 51,1% nos contatos domiciliares <sup>(29)</sup>.

A preocupação inicial dos autores, de que o TT não teria boa sensibilidade para diagnosticar TB latente em pessoas acometidas por AR, não foi confirmado pelo presente estudo. O resultado está em concordância com a prática, em 7 anos de funcionamento, do Centro de Referência para aplicação de anti-TNF $\alpha$  no ES, onde candidatos ao seu uso são rastreados para TB com história clínica, RX de tórax e TT. Nenhum caso de TB foi observado entre os pacientes com AR até o momento.

## 2. Em relação aos resultados do QTF-TB GIT:

O presente estudo apresentou positividade dos testes QTF-TB GIT de 5,6% no total examinado, sendo 4% no grupo com AR e 7,1% no grupo controle. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos e nenhum resultado foi indeterminado. Todavia, os autores não consideraram apropriado comparar os grupos com e sem AR em relação ao resultado do QTF-TB GIT como foi feito em relação ao PPD RT23, devido ao reduzido número de testes positivos na amostra. Há na literatura estudos que também encontraram positividade reduzida aos IGRAs, especialmente ao Quantiferon. No estudo de Martin et al, publicado em 2010, que estudou portadores de artrites inflamatórias, na Irlanda, onde 58% deles tinham AR, encontrou uma positividade de 7,14% para QTF G (2ª geração) e 9,80% para T-SPOT TB em uma população que apresentou 18% de reatividade ao TT <sup>(31)</sup>. Pai M et al em

meta-análise publicada em 2008, encontraram sensibilidade para o Quantiferon de 2ª geração de 78% (CI, 73% a 82%), para o de 3ª geração de 70% (CI, 63% a 78%) e do T-SPOT TB de 90% (CI, 86% a 93%)<sup>(21)</sup>. A menor sensibilidade do Quantiferon de 3ª geração, que foi o teste usado neste estudo, pode explicar a menor positividade no nosso estudo. Maeda et al determinou a sensibilidade e especificidade do Quantiferon TB Gold (2ª geração) em Japoneses com AR e com história pregressa de TB, usando o ponto de corte de  $\geq 0,35$  IU/ml como sendo resultado positivo e em seguida analisou a redução do ponto de corte para  $\geq 0,1$  IU/ml, usando a curva ROC (Receiver Operating Characteristic). Encontrou uma grande área acima da curva, o que demonstra a confiabilidade dos resultados se utilizarmos  $\geq 0,1$  IU/ml como ponto de corte. Na sua amostra, a positividade do QTF G entre os pacientes de AR com passado de TB, foi de 13,6%, quando tomado como ponto de corte o valor de  $\geq 0,35$  IU/ml e este percentual dobrou quando foi considerado o valor de  $\geq 0,1$  IU/ml. Quando considerado o ponto de corte de  $\geq 0,1$  IU/ml, a sensibilidade encontrada por Maeda et al foi de 27% e a especificidade de 100%. Desse modo, o autor defende a redução do ponto de corte, como meio de melhorar a sensibilidade do teste<sup>(32)</sup>.

### 3. Em relação à concordância dos testes:

Dentre todos os indivíduos que tiveram um TT reator ( $\geq 5$ mm para grupo AR e  $\geq 10$ mm para grupo sem AR), 86,6% apresentaram um teste QTF-TB GIT negativo, este resultado está de acordo com a maior especificidade do QTF em relação ao TT, já suficientemente demonstrada<sup>(20,21,22)</sup>. No estudo de Martin et al, citado anteriormente, o percentual de um IGRA negativo dentre os pacientes com TT reator foi de 76%, o que o autor considerou consistente com a maior

especificidade dos IGRAs para infecções recentemente adquiridas. Talvez o grande número de TT reator na nossa amostra, que não apresentou um QTF-TB GIT positivo possa ser justificado por infecções adquiridas no passado pela maioria dos participantes do estudo.

A discordância entre os testes foi significativa em ambos os grupos e com predominância do par (TT+/QTF-) sobre o (TT-/QTF+), que está de acordo com a literatura pesquisada. Somente um teste QTF-TB GIT foi positivo em pessoas com TT não reator, no grupo sem AR e nenhum teste no grupo com AR. Este resultado também está de acordo com a sensibilidade já conhecida do QTF-TB GIT que não é significativamente superior ao TT. Ao contrário, Sumanth et al em estudo realizado para diagnosticar TB latente em profissionais de saúde nos Estados Unidos, país com baixa prevalência de TB, encontraram um grande número de QTF-TB GIT positivo (2,5%), ao contrário do que era esperado para aquela população. Só 42,8% destes tinham um histórico progresso de reatividade ao TT, os outros 57,2% foram submetidos, 4 semanas após o 1º teste, a novo QTF-TB GIT e a um TT. Quarenta e oito por cento destes tornaram-se negativos para QTF-TB GIT e somente 2 pessoas tiveram um TT reator. Os autores concluíram que o teste não tem boa efetividade para sozinho rastrear TB latente na sua população, devido a baixa concordância com TT e baixa reprodutibilidade (48% dos QTF-TB GIT reverteram) <sup>(33)</sup>. O estudo de Sumanth apresenta resultados inesperados, tanto pela alta taxa de reversão do resultado dos testes, quanto pela alta positividade do QTF-TB GIT quando comparado com TT. Este resultado está em desacordo com a especificidade conhecida do teste e não foi de utilidade para tomada de decisão quanto ao tratamento de TB latente.

Dessa forma, os autores observaram que são muito variáveis os resultados dos estudos com Quantiferon, tanto em pessoas com AR como em pessoas saudáveis. Os resultados dos IGRAs para detectar TB latente de um modo geral e na AR em particular, ainda são controversos, talvez outros fatores ainda desconhecidos sejam responsáveis pelos resultados tão diferentes entre os diversos estudos.

As limitações identificadas do estudo até o momento foram: pequeno tamanho de amostra e falta de avaliação prospectiva dos pacientes que apresentaram TT reator e QTF negativo.

## **CONCLUSÃO**

A população de AR estudada não apresentou redução da reatividade ao TT em relação ao grupo de comparação.

Nenhum paciente AR apresentou TT não reator e QTF-TB GIT positivo, portanto este estudo não demonstrou vantagem do uso do QTF-TB GIT para aumentar a segurança do rastreamento de TB antes do uso de anti-TNF $\alpha$ .

Talvez estudos futuros, com desenho longitudinal prospectivo, em populações com prevalência de TB similar a nossa, porém com amostra de tamanho maior, estratificada por características como atividade e gravidade da AR e imunossupressão pelo tratamento, possam contribuir para compreensão sobre a confiabilidade do Quantiferon no diagnóstico de TBL em pacientes com AR.

## **CONFLITOS DE INTERESSE**

Os conflitos de interesse envolvendo o co-autor Dr Max Victor Carioca Freitas são referentes a aulas ministradas para os seguintes laboratórios: Roche, MSD, Abbott, Wyeth e a consultoria prestada aos laboratórios MSD, Wyeth e Astrazenica. Todos os outros autores declaram não ter conflitos de interesse.

## REFERÊNCIA

1. MS/SVS/SINAN – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, **Sistema Nacional de Notificação de Doenças, Programa Nacional de Controle da tuberculose**, - Health Ministry and Secretary, National Disease Notification System, National Program of Tuberculosis Control - 2010
2. Gartlehner G; Hansen R. A; Jonas B. L; Thieda P; Lohr K. N. **The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis.** Journal of Rheumatology; 33(12): 2398-2408, 2006
3. Bongartz T; Sutton A. J; Sweeting M.J et al. **Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful in randomized controlled trials.** The Journal of the American Medical Association; 295(19): 2275-85, 2006.
4. Acevedo -Vasques E; Ponce de León D; Gamboa-Cárdenas R. **Latent infection and tuberculosis diseases in rheumatoid arthritis patients.** Rheum Dis Clin Nirth Am;35(1):163-81,2009 Feb
5. Frederick Wolf, Kaleb Michaud, Janice Anderson, and Kathy Urbansky. **Tuberculosis Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis and the Effect of Infliximab Therapy.** Arthritis Rheum 2004;50(2): 372-379.
6. Health Ministry– **Plano Nacional de Mobilização e Intensificação das Ações para a eliminação da Hanseníase e Controle da Tuberculose**

- National Mobilization and Action Intensification Plan to eradicate Leprosy and control Tuberculosis - Brasília 2001
- 7. Homayoun Shams et al. **Enzyme-linked Immunospot and Tuberculin Skin Testing to Detect Latent tuberculosis infection.** American J. of Respiratory and Critical Care Medicine Vol. 172, 2005
- 8. Cascante J. A.; Pascal I; Eguia V.M; Hueto J. **Diagnóstico de La Infección Tuberculosa. – Diagnosis of Tuberculosis Infection.** In Sist Sanit Navar; 30(2): 49-65, 2007
- 9. Richeldi L; Losi M;D'Amico R et al. **Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients.** Chest; 136(1): 198-204, 2009 Jul.
- 10. Shirematee B; Ramoutar D; Akpaka PE. **Comparison of the Quantiferon–TB Gold assay and tuberculin skin test to detect latent tuberculosis infection among target groups in Trinidad e Tobaco.** Rev Panam Salud Publica; 28(1): 36-42, 2010.
- 11. Leidl L; Kizza HM; Sotgiu G; Baseke J et al. **Relationship of immunodiagnostic assays for tuberculosis and numbers of circulating CD4+ T-cells in HIV infection.** Eu Respir J; 35: 619-26, 2010.
- 12. Ponce de Leon D; Acevedo E; Valenzuela G; et al. **Inadequate response to tuberculin purified protein (PPD) in patients with rheumatoid arthritis. Study in a population with high prevalence of tuberculosis.** Arthritis Rheum 2003: 48 (abstract Suppl):S108.



13. Murakami S; Takeno M; Kirino Y; Kobayashi M et al. **Screening of tuberculosis by interferon gamma assay before biologic therapy for rheumatic arthritis.** Tuberculosis (Edinb); 89(2):136-41, 2009 Mar
14. Official Statement of American Thoracic Society was adopted by ATS Board of Directors, July 1999. **Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection.** Am J Respir Crit Care Med; 161:1376-95, 2000
15. Conde MB, de Melo FA, Marques AM et AL. **III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis.** J Bras Pneumol. 2009; 35(10): 1018-48.
16. Ponce de Leon D; Acevedo - Vasques E; Sanches – Torres A et al. **Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: Study in a population with high prevalence of tuberculosis.** Annals of the Rheumatic Disease: 64: 1360-61, 2005.
17. Ponce de Leon D.; Vasques E.A.; Alvizuri S; Gutierrez C. et al. **Comparison of Interferon-  $\gamma$  Assay with Tuberculin Skin Testing for Detection of Tuberculosis (TB) Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis in a TB-Endemic Population.** The journal of Rheumatology; 35(5): 776-81, 2008.
18. Marques C. D. L. **Avaliação do testes T-SPOT TB no diagnóstico de infecção tuberculosa latente em artrite reumatóide.** T-SPOT TB tests assessment in the diagnosis of latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis. Unpublished dissertation, FIOCRUZ, 2008.

19. Vanhoof J, Landewe S, Van Wijngaerden E, Geusens P. **High incidence of isoniazid treatment for tuberculosis chemoprophylaxis in patient with rheumatoid arthritis treated with methotrexate or sulfasalazine and anti-tumour necrosis factor inhibitors.** Ann. Rheum. Dis. 2003; 62: 1241-1242
20. Menzies D; Pai M; Comstock G. **Meta-analysis: New Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Areas of Uncertainty and Recommendations for Research.** Annals of Internal Medicine; 146(5):340-54, 2007 Mar 6
21. Pai M; Zwerling A; Menzies D. **Systematic Review: T-Cell-based Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Update.** Annals of Internal Medicine; 149(3): 177-84, 2008
22. Diel R; Goletti D; Ferrara G et al. **Interferon- $\gamma$  release assays for diagnosis of latent M. tuberculosis infection: A systematic review and meta-analysis.** ERJ Express; 1-25, 2010 Oct 28
23. Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, Deeks J, Pathan A A, Lalvani A. **Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study.** The Lancet 2004: vol. 364; 18/25: 2196-2203
24. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. **The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis.** Arthritis Reum; 31: 315-324, 1988.

25. Pincus T et al. **A simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in Rheumatoid arthritis.** *Arthritis Rheum*; 32 (5): 531-537, 1989
26. **QuantiFERon®TB Gold** In Tube manufacturer's specifications.  
[www.cellestis.com/IRM/Company/ShowPage.aspx?CPID=1414](http://www.cellestis.com/IRM/Company/ShowPage.aspx?CPID=1414)
27. Shovman O, Anouk M, Vinnitsky N et al. **QuantiFERON-TB Gold in the identification of latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis: a pilot study.** *Int J Tuberc Lung Dis*; 13(11); 1427-32, 2009 Jul.
28. Greenberg J. D, Reddy S. M, Schloss S. G 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.** *The Journal of Rheumatology*; 35(5):770-5, 2008 May
29. Ravelo J et al. **Respuesta a tuberculina en Artritis Reumatoide. Um estudo com controles intradomiciliares.** *Colomb Reumatol*; 12(4): 312-19, 2005 dic
30. Pratt A; Nicholl K; Kay L. **Use of the QuantiFERON TB Gold test as part of a screening programme in patients with RA under consideration for treatment with anti-TNF-  $\alpha$  agents: the Newcastle (UK) experience.** *Rheumatology (Oxford)*; 46(6): 1035-6, 2007 Jun
31. Martin J, Walsh C, Gibbs A, et al. **Comparison of interferon  $\gamma$  release assays and conventional screening tests before tumour necrosis**

- factor  $\alpha$  blockade in patients with inflammatory arthritis.** Ann Rheum Dis; 69(1): 181-85, 2010 Jan.
32. Maeda T, Banno S, Maeda S, et al. **Usefulness and limitations of QuantiFERON – TB Gold in Japanese rheumatoid arthritis patients: proposal to decrease the lower cutoff level for assessing latent tuberculosis infection.** Mod Rheumatol; 20(1): 18-23, 2010 Feb
33. Sumanth G, Scott W. S, Somaraju V et al. **Questionable Effectiveness of the QuantiFeron-TB Gold Test (Cellestis) as a Screening Tool in Healthcare Workers.** Infection Control and Hospital Epidemiology; 31(12), 2010 October 27

## 6 CONCLUSÕES

A revisão sistemática realizada sobre o tema – positividade e concordância dos testes tuberculínico e IGRA em pacientes com AR – mostrou uma grande heterogeneidade entre os estudos publicados, não tendo sido possível tirar conclusões a cerca do desempenho dos TT e IGRAs em pessoas com AR, devido à falta de consenso entre os resultados dos estudos.

O estudo realizado no ES, comparando os resultados dos testes PPD RT23 e QTF-TB GIT em pessoas com AR e grupo de pessoas saudáveis, não encontrou diferença entre os grupos com e sem AR em relação a reatividade ao PPD RT23, assim como a positividade do QTF-TB GIT, estando este resultado alinhado com alguns dos estudos incluídos na revisão sistemática [49,50,51,53,54]. Porém em desacordo com a maioria, inclusive com o estudo brasileiro feito em Pernambuco [47].

Para melhor avaliar a utilidade dos testes estudados em pessoas com AR, é necessária a realização de outros estudos longitudinais e prospectivos, incluindo populações com diferentes prevalências e coberturas vacinais para TB, assim como utilizar amostra estratificada de acordo com características do grupo de AR (atividade e gravidade da doença e grau de imunossupressão pelo tratamento).

## 7 REFERÊNCIAS

1. John H. Klippel, John H. Stone, Leslie J. Crofford, Patience H. White. **Primer on the Rheumatic Disease**, Thirteenth Edition, 2008; capítulo 6: 114-141
2. Pratt A G, Isaacs JD, Matthey DL. **Current concepts in the pathogenesis of early rheumatoid arthritis**. Best Pract Res Clin Rheumatol 2009; 23: 37-48
3. Drosos A. **Epidemiology of rheumatoid arthritis**. Autoimmun Rev. 2004; 3 (Suppl 1): S20-S22
4. Symmons D, Barret E, Bankhead C, et al. **The occurrence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register**. Br J Rheumatol 1994; 33: 735-739
5. Marques Neto J.F., Gonçalves E.T., Langen L.F.O.B., Cunha, M.F.L., Radominsky, S., Oliveira, S.M et Al. **Estudo multicêntrico da prevalência da Artrite Reumatóide do adulto em amostras da população brasileira**. Rev Bras Reumatol 1993; 33 (5): 169-173
6. Senna E.R., de Barros A.L., Silva E.O. et Al. **Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach**. J Rheumatol 2004; 31: 594-597
7. Sato E.I., Schichikawa K, Atra E, Inouie K, Takenaka Y. **Estudo da prevalência de artrite reumatóide em população de origem**

**japonesa em Moji das Cruzes, São Paulo.** Rev Bras Reumatol 1990; 30 (5): 133-136

8. Gorman J D. **Smoking and Rheumatoid Arthritis: Another Reason to Just Say No.** Arthritis and Rheumatism 2006; 54 (1): 10-13
9. Gregersen P K. **Pathway to gene identification in rheumatoid arthritis: PTP22 and beyond.** Immunological Reviews 2005; 204: 74-86
10. Klareskog L, Stolt P, Lundberg Karin and et al. **A new Model for na Etiology of Rheumatoid Arthritis.** Arthritis and Rheumatism 2006; 54 (1): 38-46
11. Lee H S, Irigoyen P, Kern M et al. **Interaction between smoking, the shared epitope, and anti-cyclic citrullinated peptide: a mixed picture in three large North American rheumatoid arthritis cohort.** Arthritis and Rheum 2007; 56: 1745-53
12. Panayi G. S, Corrigall V. M, Pitzalis C. **Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: The Role of T Cells and Other Beasts.** Rheumatic Disease Clinics of North America; 27 (2): 317-334
13. Schellekens G A, Visser H, Jong B A W et al. **The diagnostic properties of rheumatois arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide.** Arthritis and Rheumatism 2000; 43 (1): 155-163

14. Edwards J C W; Cambridge G. **B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune disease.** Nat Rev Immunol 2006; 6: 394-403
15. Arend W P. **Physiology of Cytokine Pathway in Rheumatoid Arthritis.** Arthritis Care and Research 2002; 45: 101-106
16. Walsh N C, Crotti T N, Goldring S R, Gravallesse E M. **Rheumatic disease: effects of inflammation on bone.** Immunological Reviews 2005; 208: 228-251
17. Jacoby R K, Jayson M I V, Cosh J A. **Onset, Early Stages, and Prognosis of Rheumatoid Arthritis: A Clinical Study of 100 Patients with 11 years Follow-up.** British Medical Journal 1973; 2: 96-100
18. Turesson C, O'Fallon W M, Crowson C S, Gabriel S E, Matteson E L. **Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years.** Ann Rheum Dis 2003; 62: 722-727
19. Breno C V, Monticielo O A, Xavier R M, Breno J A T. **Artrite Reumatóide e Aterosclerose.** Rev. Associação Médica Brasileira 2007; 53 (5): 465-470
20. Torigoe D Y, Laurindo I M M. **Artrite Reumatóide e doença cardiovascular.** Rev. Bras Reumatol 2006; 46 (Supl 1): 60-66
21. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. **The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the**



- classification of rheumatoid arthritis.** Arthritis Reum 1988; 31: 315-324
22. Van Der Helm-Van Mil A. H. M, le Cessie S, Dongen H van et al. **A Prediction Rule for Disease Outcome in Patients with Recent-Onset Undifferentiated Arthritis.** Arthritis and Rheumatism 2007; 56 (2): 433-440
23. Aletaha D, Neogi T, Silman A J, et al. **2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: na American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative.** Ann Rheum Dis 2010; 69: 1580-1588
24. Gartlehner G; Hansen R. A; Jonas B. L; Thieda P; Lohr K. N. **The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis.** Journal of Rheumatology 2006; 33 (12): 2398-2408
25. Pincus T et al. **A simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in Rheumatoid arthritis.** Arthritis Rheum 1989; 32 (5): 531-537
26. Roberto Focaccia et al. Veronesi: **Tratado de Infectologia, 3ª Edição, 2005**, volume 1, capítulo 70: 1139-1182
27. MS/SVS/SINAN – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, **Sistema Nacional de Notificação de Doenças, Programa Nacional de Controle da tuberculose**, 2010

28. Fenton M J, Vermeulen M W. **Imunopathology of Tuberculosis: Roles of Macrophages and Monocytes.** Infection and Immunity 1996; 64 (3): 683-690
29. Rook G A W, Zumla A. **Advances in the immunopathogenesis of pulmonary tuberculosis.** Current Opinion in Pulmonary Medicine 2001; 7: 116-123
30. Andersen P. **Host Responses and Antigens Involved in Protective Immunity to *Mycobacterium tuberculosis*.** Scand J Immunol 1997; 45: 115-131
31. Takashima T, Ueta C, Tsuyuguchi I, Kishimoto S. **Production of Tumor Necrosis Factor Alpha by Monocytes from Patients with Pulmonary Tuberculosis.** Infection and Immunity 1990; 58 (10): 3286-3292
32. Teixeira H C, Abramb C, Munk M E. **Diagnóstico imunológico da tuberculose: problemas e estratégias para o sucesso.** J. Bras Pneumol 2007; 33 (3): 323-334
33. Cascante J A, Pascal I, Eguta V M, Hueto J. **Diagnóstico de la infección tuberculosa.** An Sist Sanit Navar 2007; 30 (Supl 2): 49-59
34. Guzmán A G, Hernandez A J, Cuevas R Z. **Tuberculosis y la importancia de incorporar nuevas metodologías diagnóstica.** Med Unab 2003; 6 (16): 46-51

35. Conde MB, de Melo FA, Marques AM et AL. **III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis.** J Bras Pneumol 2009; 35 (10): 1018-48
36. Huebner R E, Schein M F, Bass J B, Jr. **The tuberculin test.** Clinical Infectious Disease 1993; 17: 968-975
37. Official Statement of American Thoracic Society was adopted by ATS Board of Directors, July 1999. **Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection.** Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1376-1395
38. Homayoun Shams et al. **Enzyme-linked Immunospot and Tuberculin Skin Testing to Detect Latent tuberculosis infection.** American J. of Respiratory and Critical Care Medicine 2005; Vol. 172
39. [www.cellestis.com/IRM/Company/ShowPage.aspx?CPID=1414](http://www.cellestis.com/IRM/Company/ShowPage.aspx?CPID=1414)
40. Keane J, Gershon S, Wise R P, Mirabile-Levens E, Kasznica J et al. **Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  – Neutralizing Agent.** The New England Journal of Medicine 2001; 345 (15): 1098-1104
41. Frederick Wolf, Kaleb Michaud, Janice Anderson, and Kathy Urbansky. **Tuberculosis Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis and the Effect of Infliximab Therapy.** Arthritis Rheum 2004; 50 (2): 372-379

42. Gamboa-Cárdenas R. V, Acevedo-Vasques, E, Gutiérrez C et al. **Riesgo de enfermedad tuberculosa en pacientes con artritis reumatoide.** An. Fac. Med. (Perú) 2006; 67 (4): 310-317
43. Bongartz T; Sutton A. J; Sweeting M.J et al. **Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful in randomized controlled trials.** The Journal of the American Medical Association 2006; 295 (19): 2275-2285
44. Silverman A H, Johnson J S, Vaughan J H, McGlamory J C. **Altered Lymphocyte reactivity in Rheumatoid Arthritis.** Arthritis and Rheumatism 1976; 19 (3): 509-515
45. Ponce de Leon D; Acevedo - Vasques E; Sanches – Torres A et al. **Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: Study in a population with high prevalence of tuberculosis.** Annals of the Rheumatic Disease 2005; 64: 1360-61
46. Ponce de Leon D.; Vasques E.A.; Alvizuri S; Gutierrez C. et al. **Comparison of Interferon-  $\gamma$  Assay with Tuberculin Skin Testing for Detection of Tuberculosis (TB) Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis in a TB-Endemic Population.** The journal of Rheumatology 2008; 35 (5): 776-81
47. Marques C. D. L. **Avaliação do testes T-SPOT TB no diagnóstico de infecção tuberculosa latente em artrite reumatóide.** T-SPOT

TB tests assessment in the diagnosis of latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis. Unpublished dissertation, 2008, FIOCRUZ

48. Murakami S; Takeno M; Kirino Y; Kobayashi M et al. **Screening of tuberculosis by interferon gamma assay before biologic therapy for rheumatic arthritis.** Tuberculosis (Edinb) 2009; 89 (2): 136-41
49. Ravelo J et al. **Resposta a tuberculina em Artrite Reumatoide. Um estudo com controles intradomiciliares.** Colomb Reumatol 2005; 12 (4): 312-19
50. Greemberg J. D, Reddy S. M, Schloss S. G 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.** The Journal of Rheumatology 2008; 35 (5): 770-5
51. Shovman O, Anouk M, Vinnitsky N et al. **QuantiFERON-TB Gold in the identification of latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis: a pilot study.** Int J Tuberc Lung Dis 2009; 13 (11): 1427-32
52. Martin J, Walsh C, Gibbs A, et al. **Comparison of interferon  $\gamma$  release assays and conventional screening tests before tumour necrosis factor  $\alpha$  blockade in patients with inflammatory arthritis.** Ann Rheum Dis 2010; 69 (1): 181-85
53. Hanta I, Ozbek S, Kuleci S, Kocabas A. **The evaluation of latent tuberculosis in rheumatologic disease for anti-TNF therapy: experience with 192 patients.** Clin Rheumatol, 2008; 27: 1083-1086

54. Karkucak M, Capkin E, Ozsus S et al. **An evaluation of the tuberculin skin test for anti TNF alpha prophylaxis in patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis.** Bratisl Lek Listy 2010; 111 (9): 498-501

## **9. ANEXOS**

## 9.1 APROVAÇÃO DO CEP



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Vitória-ES, 30 de agosto de 2006

Do: Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira  
Coordenador  
Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde

Para: Prof.<sup>a</sup> Valéria Valim  
Pesquisadora Responsável pelo Projeto de Pesquisa intitulado: **"Avaliação da resposta aos testes ELISPOT-TB, QuantiFeron-TB Gold e PPD em pacientes portadores de artrite reumatóide"**

Senhora Pesquisadora,

Através deste informamos à V.Sa., que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, após analisar o Projeto de Pesquisa, No. de Registro no CEP-054/06, intitulado: **"Avaliação da resposta aos testes ELISPOT-TB, QuantiFeron-TB Gold e PPD em pacientes portadores de artrite reumatóide"**, bem como o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** cumprindo os procedimentos internos desta Instituição, bem como as exigências das Resoluções 196 de 10.10.96, 251 de 07.08.97 e 292 de 08.07.99, APROVOU o referido projeto, em reunião ordinária realizada em 30 de agosto de 2006,

Gostaríamos de lembrar que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10/10/96, inciso IX.2. letra "c".

Atenciosamente,

Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira  
Coordenador  
Comitê de Ética em Pesquisa  
Centro Biomédico / UFES

Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde  
Av. Marechal Campos, 1468 – Maruípe – Vitória – ES – CEP 29.040-091.  
Telefax: (27) 3335 7504



## 9.2 ANEXO II

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO PACIENTE**

AVALIAÇÃO DO PADRÃO DO PPD E QUANTIFERON-TB GOLD NOS PACIENTES PORTADORES DE ARTRITE REUMATÓIDE DO ES.

O senhor(a) está sendo convidado a participar voluntariamente de um estudo de pesquisa, que envolverá os pacientes portadores de Artrite Reumatóide, acompanhados no Serviço de Reumatologia do HUCAM. Antes de obter seu consentimento, é importante que todas as informações a seguir sejam lidas com atenção e que todas as suas dúvidas sejam esclarecidas.

#### **OBJETIVOS DO ESTUDO**

O objetivo principal desse estudo é avaliar como o PPD e o QuantiFeron-TB Gold - exames para triagem de tuberculose – se apresentam nos portadores de Artrite Reumatóide. Como é um exame que depende do sistema imune, ou seja, da defesa do paciente, e esta pode ser modificada pela doença e pelo seu tratamento é importante saber se seus resultados são semelhantes nos portadores de artrite reumatóide e na população em geral. O objetivo secundário é avaliar se as medicações em uso e a atividade da doença interferem no resultado destes testes.

#### **PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO**

Este estudo se destina aos portadores de Artrite Reumatóide atendidos pelo serviço de Reumatologia no HUCAM, tanto no ambulatório quanto na enfermaria. Serão avaliados 49 pacientes.

A sua participação é totalmente voluntária, em qualquer fase do estudo. Caso o(a) Senhor(a) decida não participar, não haverá interferências ou prejuízo no seu acompanhamento médico. O(a) senhor(a) não receberá nenhum pagamento pela sua participação neste estudo, bem como não terá nenhum tipo de gasto.

### **PROCEDIMENTOS**

O(a) senhor(a) será atendido por um reumatologista que perguntará sobre sua doença, medicações de uso anterior e atual, além de dados sobre outras patologias existentes. A seguir será feito o exame físico das articulações. Será colhido sangue para exames laboratoriais e realizado o PPD, que será realizado de acordo com a rotina do HUCAM. Na próxima consulta o(a) senhor(a) ou algum familiar entregará os resultados.

### **CONFIDENCIALIDADE**

Todas as informações obtidas serão anotadas nos protocolos elaborados para o estudo, sendo mantida sua identidade em sigilo para fins de publicações científicas ou apresentações em congressos.

### **RISCOS E DESCONFORTOS**

O(a) senhor(a) não corre qualquer tipo de risco ao participar desse estudo. Pode haver um desconforto no local da retirada do sangue ou da realização do PPD. Caso o resultado de algum dos exames seja positivo, o senhor será encaminhado para uma avaliação por um especialista do programa de tuberculose, já que a presença de positividade dos testes pode significar infecção pelo bacilo da tuberculose.

## **BENEFÍCIOS**

Embora a informação coletada nesse estudo possa não trazer benefícios diretamente ao (à) senhor(a), os resultados podem ajudar os profissionais da reumatologia a compreender melhor o comportamento do PPD nos portadores de Artrite Reumatóide e assim melhorar o tratamento e atendimento aos pacientes.

## **CONTATO PARA MAIS INFORMAÇÕES RELACIONADAS AO ESTUDO**

Caso o(a) senhor(a) precise esclarecer qualquer dúvida sobre o estudo, entre em contato com Dra. Ana Maria Pereira 3335- 7325 ou 33243726. O(a) senhor(a) tem o direito de ligar para o comitê de ética do Hospital para esclarecimento de dúvidas sobre seus direitos como participante e sobre o aspecto ético do estudo.

## **CONSENTIMENTO**

Declaro que li e entendi as informações acima. Todas as minhas dúvidas foram esclarecidas satisfatoriamente e eu recebi uma cópia deste formulário de consentimento assinado, para guardar.

Nome do paciente:

Data: / / Assinatura:

Nome do médico:

Data: / / Assinatura:

Testemunha:

Data: / / Assinatura:

### 9.3 ANEXO III

## **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO CONTROLE**

AVALIAÇÃO DO PADRÃO DO PPD E QUANTIFERON-TB GOLD NOS  
PACIENTES PORTADORES DE ARTRITE REUMATÓIDE DO ES.

### **INTRODUÇÃO**

O(a) senhor(a) está sendo convidado a participar voluntariamente de um estudo de pesquisa, que envolverá os pacientes portadores de Artrite Reumatóide e pacientes sem doenças inflamatórias do tecido conjuntivo, acompanhados no HUCAM. Antes de obter seu consentimento, é importante que todas as informações a seguir sejam lidas com atenção e que todas as suas dúvidas sejam esclarecidas.

### **OBJETIVOS DO ESTUDO**

O objetivo principal desse estudo é avaliar como o PPD e o QuantiFeron-TB Gold - exames para triagem de tuberculose – se apresentam nos portadores de Artrite Reumatóide. Como são exames que dependem do sistema imune, ou seja da defesa do paciente, e esta pode ser modificada pela artrite reumatóide e pelo seu tratamento é importante saber se seus resultados são semelhantes nos portadores de artrite reumatóide e na população sem doenças inflamatórias do tecido conjuntivo.

O objetivo secundário é avaliar se as medicações em uso e a atividade da doença interferem no resultado do PPD e o QuantiFeron-TB Gold.

### **PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO**

Este estudo se destina aos portadores de Artrite Reumatóide e pacientes que não apresentem doenças inflamatórias do tecido conjuntivo atendidos no ambulatório do HUCAM. Serão avaliados 98 pacientes entre portadores de artrite reumatóide e controles.

A sua participação é totalmente voluntária, em qualquer fase do estudo. Caso o(a) Senhor(a) decida não participar, não haverá interferências ou prejuízo no seu acompanhamento médico. O(a) senhor(a) não receberá nenhum pagamento pela sua participação neste estudo, bem como não terá nenhum tipo de gasto.

### **PROCEDIMENTOS**

O(a) senhor(a) será atendido por um reumatologista que perguntará sobre sua saúde. A seguir será avaliada a presença da cicatriz da vacina para tuberculose em seu braço direito. Será colhido sangue para o exame QuantiFeron-TB Gold e em seguida feito PPD de acordo com a rotina do HUCAM. Na próxima consulta o(a) senhor(a) ou algum familiar entregará os resultados.

### **CONFIDENCIALIDADE**

Todas as informações obtidas serão anotadas nos protocolos elaborados para o estudo, sendo mantida sua identidade em sigilo para fins de publicações científicas ou apresentações em congressos.

### **RISCOS E DESCONFORTOS**

O(a) senhor(a) não corre qualquer tipo de risco ao participar desse estudo. Pode haver um desconforto no local da retirada do sangue ou da realização do PPD. Caso o resultado de algum dos exames seja positivo, o senhor será

encaminhado para uma avaliação por um especialista do programa de tuberculose, já que a presença de positividade dos testes pode significar infecção pelo bacilo da tuberculose.

## **BENEFÍCIOS**

Embora a informação coletada nesse estudo possa não trazer benefícios diretamente ao (à) senhor(a), os resultados podem ajudar os profissionais da reumatologia a compreender melhor o comportamento do PPD nos portadores de Artrite Reumatóide e assim melhorar o tratamento e atendimento aos pacientes.

## **CONTATOS PARA MAIS INFORMAÇÕES RELACIONADAS AO ESTUDO**

Caso o(a) senhor(a) precise esclarecer qualquer dúvida sobre o estudo, entre em contato com Dra. Ana Maria Pereira 3335- 7325 e 33243726. O(a) senhor(a) tem o direito de ligar para o comitê de ética do Hospital para esclarecimento de dúvidas sobre seus direitos como participante e sobre o aspecto ético do estudo.

## **CONSENTIMENTO**

Declaro que li e entendi as informações acima. Todas as minhas dúvidas foram esclarecidas satisfatoriamente e eu recebi uma cópia deste formulário de consentimento assinado, para guardar.

Nome do paciente:

Data: / / Assinatura:

Nome do médico:

Data: / / Assinatura:

Testemunha:

Data: / / Assinatura:

## 9.4 ANEXO IV

**PROTOCOLO AVALIAÇÃO DO PADRÃO DO PPD E DO TESTE  
QUANTIFERON-TB GOLD NOS PACIENTES DO ESPÍRITO SANTO  
PORTADORES DE ARTRITE REUMATÓIDE**

**- Ficha do PACIENTE -**

**I – IDENTIFICAÇÃO**

Hospital: \_\_\_\_\_ Data: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_ Sexo: (1) Masc (2) Fem

Cor: (1)branca (2) não branca Escolaridade: \_\_\_\_\_ anos

Renda familiar total: \_\_\_\_\_ N° de pessoas na casa: \_\_\_\_\_

Renda per capita: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefones: \_\_\_\_\_

**II - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS**

1- Rigidez matinal pelo menos 1 hora ( ) 2- Artrite de 3 ou mais áreas ( )

3- Artrite de articulações das mãos ( ) 4- Artrite simétrica ( )

5- Nódulos subcutâneos ( ) 6- Fator reumatóide positivo ( )

7- Alterações radiológicas típicas ( )

**III - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

I - História prévia ou atual de TB ( )

II - História de quimioprofilaxia prévia ou atual para TB ( )

III - Submetidos a PPD nos últimos 2 anos ( )

IV - Imunossuprimidos por outra causa que não AR e seu tratamento ( )

V - Menor de 18 anos ( )

VI - Incapaz legalmente ( )

#### IV – DADOS CLÍNICOS

1 - Tempo de doença (anos): \_\_\_\_\_

#### 2 – HAQ

<b>Neste momento você é capaz de</b>	<b>Sem nenhuma dificuldade</b> 0	<b>Com alguma dificuldade</b> 1	<b>Com muita dificuldade</b> 2	<b>Não é capaz</b> 3	<b>score</b>
<b>Vestir-se, incluindo amarrar sapatos e abotoar botões</b>					
<b>Deitar-se e levantar-se da cama</b>					
<b>Levar um copo ou xícara cheios até a boca</b>					
<b>Caminhar fora de casa em superfície plana</b>					
<b>Lavar e secar todo</b>					



seu corpo					
Abaixar para pegar uma roupa no chão					
Girar botões de ligar e desligar					
Entra e sair de um carro					

HAQ: (soma scores e divide por 8)

### Drogas utilizadas atualmente:

Corticóide :

(1) Prednisona / prednisolona: \_\_\_\_\_ mg/dia

(2) Deflazacort: \_\_\_\_\_ mg/dia

(3) Outros : \_\_\_\_\_ mg/dia

. Drogas modificadoras da atividade da doença (DMARDs):

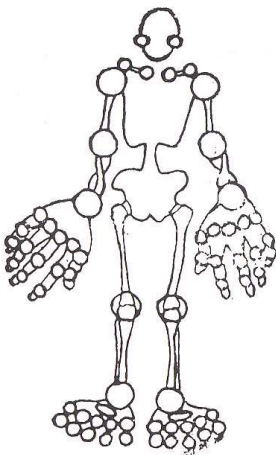
Droga	Dose atual (mg)	Tempo de uso (meses)
Cloroquina		
MTX		
SSZ		
Leflunomide		

Ciclosporina		
Azatioprina		
Outra: _____		

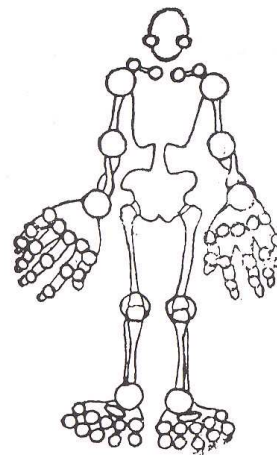
**Vacinação para TB:** 1. Não ( ) 2. Sim ( ) Ano: \_\_\_\_\_ 3. Não sabe ( )

**Contato domiciliar com TB:** 1. Não ( ) 2. Sim ( )

### EXAME FÍSICO



Articulações Dolorosas (n=\_\_\_)



Articulações edemaciadas (n=\_\_\_)

(AVALIAR: interfalangeanas proximais / metacarpofalangeanas / punhos / cotovelos / ombros e joelhos)

**Presença cicatriz vacinal:** 1. sim ( ) 2. não ( )

### EXAMES COMPLEMENTARES:

VHS= \_\_\_\_\_ PCR= \_\_\_\_\_ (VR: \_\_\_\_\_)

Fator reumatóide: reagente ( ) Não reagente ( )

PPD: \_\_\_\_\_mm;

**QuantiFeron-TB Gold:**

**Estado geral de saúde avaliado pelo paciente:**

---

0    10    20    30    40    50    60    70    80    90    100

MELHOR PIOR

## 9.5 – ANEXO V

**PROTOCOLO AVALIAÇÃO DO PADRÃO DO PPD E DO TESTE  
QUANTIFERON-TB GOLD NOS PACIENTES DO ESPÍRITO SANTO  
PORTADORES DE ARTRITE REUMATÓIDE**

- Ficha do CONTROLE -

**I – IDENTIFICAÇÃO**

Hospital: \_\_\_\_\_ Data: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_\_

**Nome:** \_\_\_\_\_ **Prontuário:** \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_\_ Sexo: (1) Masc (2) Fem

Cor: (1)branca (2) não branca Escolaridade: \_\_\_\_\_ anos

Renda familiar total: \_\_\_\_\_ N° de pessoas na casa: \_\_\_\_\_

Renda per capita: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefones: \_\_\_\_\_

**CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO CONTROLES**

- ( ) Presença de qualquer doença difusa do tecido conjuntivo
- ( ) Imunossuprimidos por qualquer causa conhecida
- ( ) História prévia de TB
- ( ) História de quimioprofilaxia prévia para TB
- ( ) Pacientes submetidos a PPD nos últimos 2 anos
- ( ) Pacientes menores de 18 anos

- ( ) Pacientes incapazes legalmente

**ANAMNESE**

1 - Vacinação para TB: Não (0) Sim (1) Ano: \_\_\_\_\_

2 - Contato domiciliar com TB: Não (0) Sim (1)

**EXAME FÍSICO:**

Presença cicatriz vacinal: Não (0) Sim (1)

**EXAME COMPLEMENTAR:**

PPD: \_\_\_\_\_mm;      QuantiFeron-TB Gold: