

Volume 13

Número 4

Outubro/Dezembro 2014

ISSN 1809-4635

DIREÇÃO EDITORIAL

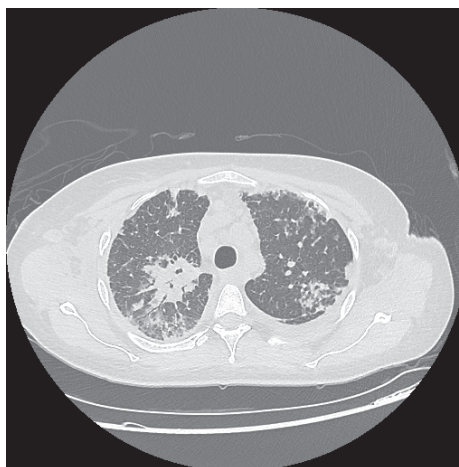
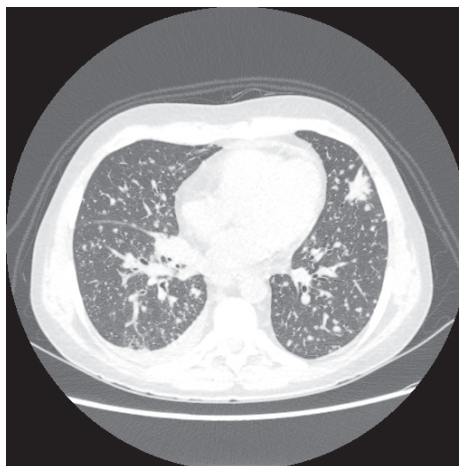
Sandra Hiroko Watanabe

# Revista Paulista de Reumatologia

## IMUNOBIOLOGÍCOS E TUBERCULOSE

EDITORA CONVIDADA

Karina R. Bonfiglioli



Uma publicação trimestral da  
Sociedade Paulista de Reumatologia

[www.reumatologiasp.com.br](http://www.reumatologiasp.com.br)

## MAIS LONGO HISTÓRICO DE DADOS DE SEGURANÇA E EFICÁCIA<sup>1-10</sup> NOS TRATAMENTOS DE:

- **Artrite Reumatoide (AR)<sup>1</sup> e Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)<sup>1</sup>** – resposta clínica rápida e sustentada em estudos de até 10 anos, em pacientes com AR e, 12 anos, em pacientes com AIJ.<sup>1,11,12</sup>
- **Espondilite anquilosante<sup>1</sup>** – redução dos episódios de uveítes agudas.<sup>13</sup>
- **Psoríase<sup>1\*</sup> e Artrite Psoriásica<sup>1</sup>** – tratamento eficaz e seguro.<sup>14,15</sup>

**Referências bibliográficas:** 1) Bula de Enbrel® 2) Yamauchi PS, Gindi V, Lowe NJ. The treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with etanercept: practical considerations on monotherapy, combination therapy, and safety. *Dermatol Clin.* 2004 Oct;22(4):449-59. 3) Bula de Remicade® 4) Bula de Humira® 5) Bula de Stelara® 6) Bula de Simponi® 7) Bula de Cimzia® 8) Bula de Actemra® 9) Bula de Mabthera® 10) Bula de Orencia® 11) Weinblatt ME, Bathon JM, Kremer JM, et al. Safety and efficacy of etanercept beyond 10 years of therapy in North American patients with early and longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(3):373-82 12) Schmeling H, Minden K, Foeldvari I et al. Twelve Years' Experience with Etanercept in the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: How It Has Changed Practice-The German Biologics JIA Registry (BIKER). *Arthritis Rheumatol.* 2014;66 Suppl 11:S58. 13) Sieper J, Koenig A, Baumgartner S et al. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69:226-9. 14) Siegfried EC, et al. Intermittent etanercept therapy in pediatric patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Nov;63(5):769-74. 15) Sterry W, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ.* 2010 Feb 2;340:c147.

**Enbrel®/Enbrel® PFS (etanercepte).** **Indicações:** adulto: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica e psoríase em placas. **Pediatríco:** artrite idiopática juvenil (AIJ) poliarticular (4-17 anos) e psoríase em placas (8-17 anos). **Contraindicações:** hipersensibilidade ao etanercepte ou a qualquer componente da fórmula do produto. Pacientes com infecção localizada ou generalizada, crônica ou ativa, ou em risco de desenvolvê-la. **Advertências e Precauções:** foram relatadas reações alérgicas associadas ao Enbrel®/Enbrel® PFS. Caso ocorra, descontinuar imediatamente a medicação. Imunossupressão: terapia anti-TNF pode comprometer a defesa do hospedeiro contra infecções e doenças malignas. No período pós-comercialização, há relatos de doenças malignas em diversos órgãos, mas ainda não se sabe qual o impacto do tratamento com etanercepte sobre o desenvolvimento e a progressão das malignidades e infecções ativas e/ou crônicas. Há relatos de câncer de pele melanoma e não melanoma com antagonistas de TNF. Exame de pele periódico recomendado. Reações hematológicas: casos incomuns de trombocitopenia, raros de pancitopenia e muito raros de anemia aplásica, alguns evoluindo para óbito. Cautela em pacientes com história progressiva de discrasia sanguínea. Procurar aconselhamento médico imediato caso desenvolva sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas ou infecções durante o tratamento. Discrasias confirmadas, etanercepte deve ser descontinuado. Enbrel®/Enbrel® PFS pode estar associado à formação de microrganismos vivos. Atualizar cartão vacinal de acordo com normas locais antes do início da terapia. Eventos neurológicos: relatos raros de distúrbios desmielinizantes, porém não se sabe qual a relação causal com etanercepte. Recomenda-se avaliação da relação risco/benefício ao prescrever este medicamento a pacientes com doença desmielinizante ou com risco aumentado de desenvolvê-la. Distúrbios cardíacos: relatos pós-comercialização de piora da insuficiência cardíaca congestiva (ICC), com e sem a identificação dos fatores precipitantes. Embora não conclusivos, dados de estudo clínico sugerem possível tendência à piora da ICC com etanercepte. Recomenda-se cautela nesses pacientes. Infecções: avaliar pacientes para infecções antes, durante e depois do tratamento com Enbrel®/Enbrel® PFS. Tuberculose (TB): antes do início da terapia com Enbrel®/Enbrel® PFS, paciente deve ser avaliado para infecção ativa ou latente. A profilaxia de TB latente deve ser iniciada antes da terapia com Enbrel®/Enbrel® PFS seguindo diretrizes locais. Havendo TB ativa, o Enbrel®/Enbrel® PFS não deve ser iniciado. Não se sabe se a terapia com Enbrel®/Enbrel® PFS aumenta esse risco. Reativação da Hepatite B: relatada reativação do vírus da hepatite B (HBV) em portadores crônicos usando terapia anti-TNF. Cautela no uso do etanercepte em portadores do HBV. Monitorar sinais e sintomas de infecção ativa pelo HBV. Hepatite C: relatos de piora embora sem estabelecer relação causal com o etanercepte. Não recomendado em conjunto com tratamento de hepatite alcoólica. Hipoglicemia: relatada em associação com tratamento para diabetes. Gravidez: ainda não se estabeleceu o uso seguro de Enbrel® durante a gravidez. Lactação: optar entre descontinuar a amamentação ou descontinuar Enbrel® durante lactação. **Pediatríco:** não usar em menores de 4 anos. Idosos: não necessita ajuste posológico específico. Dirigir veículos e operar máquinas: não há estudos sobre este tipo de efeito. **Gravidez:** categoria de risco B: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **Reações adversas:** adulto: reação no local da injeção com eritema, prurido, dor, edema, hemorragia e hematoma. Infecção do trato respiratório superior, infecções por bactérias, microbactérias, vírus, fungos e parasitas (incluindo protozoários). Infecções oportunistas também foram relatadas (incluindo a listeriose e legionelose). Doenças malignas. Reações muito comuns: infecções (incluindo infecções do trato respiratório superior, bronquite, cistite, infecções da pele). Comuns: reações alérgicas, autoanticorpos, febre, prurido. Incomuns: infecções sérias (incluindo pneumonia, celulite, artrite séptica, seps e infecção parasitária), urticária, rash cutâneo, psoríase, vasculite sistêmica (incluindo vasculite ANCA positiva), uveíte, esclerite, trombocitopenia, doença pulmonar intersticial, câncer de pele não melanoma. Raras: tuberculose, infecções oportunistas (incluindo fúngica invasiva, infecções bacterianas e microbacterianas atípicas, e Legionella), reação anafilática, convulsões, evento desmielinizante do SNC, neurite óptica, mielite transversa, vasculite cutânea, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, lúpus cutâneo, lúpus discóide, síndrome do tipo lúpus, anemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia, elevação de enzimas hepáticas, hepatite autoimune, melanoma, piora da ICC. Muito raras: anemia aplásica, necrólise epidérmica tóxica. Não conhecidas: listeria, reativação da hepatite B, carcinoma de célula de Merkel, Síndrome de ativação de macrófagos. Presença de anticorpo antinuclear, anti-DNA e anticardiolipina. **Pediatríco:** eventos semelhantes aos observados em adultos. Relato de dois casos de varicela e quatro casos de síndrome de ativação de macrófagos na AIJ. **Interações:** não recomendado uso de Enbrel®/Enbrel® PFS com anakinra e abatacepte. Uso concomitante de sulfassalazina pode se associar a leucopenia de significância clínica não conhecida. Não há interações de Enbrel®/Enbrel® PFS com glicocorticóides, salicilatos, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), analgésicos ou metotrexato. Não há interações farmacocinéticas com digoxina e varfarina. **Posologia:** uso em adultos (≥ 18 anos): artrite Reumatoide, Espondilite Anquilosante e Artrite Psoriásica: 50 mg por semana (uma injeção subcutânea utilizando uma seringa de 50 mg, em duas injeções de 25 mg administradas praticamente simultâneas ou 25 mg de Enbrel® duas vezes por semana, com 3 ou 4 dias de intervalo). Psoríase em Placas: 50 mg por semana (uma injeção subcutânea utilizando uma seringa de 50 mg, em duas injeções de 25 mg administradas praticamente simultâneas ou 25 mg de Enbrel® duas vezes por semana, com 3 ou 4 dias de intervalo). Respostas maiores podem ser obtidas com tratamento inicial por até 12 semanas com 50 mg duas vezes por semana. Pacientes adultos podem ser tratados intermitente ou continuamente, baseados no julgamento do médico e nas necessidades individuais do paciente. Mesma posologia no retratamento. Uso pediátrico: AIJ (≥ 4 e < 18 anos): 0,4 mg/kg (máximo 25 mg por dose) administrada 2 vezes por semana em injeção subcutânea com intervalo de 3-4 dias entre as doses. Pacientes com 31 kg ou menos: a dose deve ser administrada em uma única injeção subcutânea uma vez por semana. Psoríase em Placas (≥ 8 e < 18 anos): 0,8 mg/kg por semana (máximo 50 mg por dose) administrada 1 vez por semana durante período máximo de 24 semanas. Descontinuar caso paciente não responda após 12 semanas. Mesma dose no retratamento. A cada nova aplicação, usar local diferente a, pelo menos, 3 cm do local anterior. NÃO aplicar a injeção em áreas com pele sensível, hematoma, avermelhada ou endurecida. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.** MS – 1.2110.0206 (Enbrel®) e MS – 1.2110.0274 (Enbrel® PFS). Para informações completas, consulte as bulas dos produtos (ENBPOI\_14 e ENBPFS\_13). Documentação científica e informações adicionais estão à disposição da classe médica mediante solicitação. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Rua Alexandre Dumas, 1.860, São Paulo – SP – CEP 04717-904. Tel.: 0800-160625. www.wyeth.com.br.

**INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: NÃO UTILIZAR O PRODUTO EM ASSOCIAÇÃO A ANAKINRA E ABATACEPTE. CONTRAINDICAÇÃO: ENBREL® PFS (ETANERCEPTE) É CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM SEPTICÊMIA OU EM RISCO DE DESENVOLVER UMA SEPTICÊMIA.**

**SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

\* Único aprovado para psoríase pediátrica (a partir de 8 anos de idade).<sup>1-9</sup>

Material para ser entregue exclusivamente a profissionais prescritores ou dispensadores de medicamentos.

Anúncio aprovado em junho/2014.



**Laboratórios Pfizer Ltda**  
Rua Alexandre Dumas, 1860  
Chácara Santo Antônio - São Paulo - SP  
CEP 04717-904 - CNPJ: 46.070.868/0022-93  
Copyright© Pfizer Ltda 2014  
Todos os direitos reservados. www.pfizer.com.br

**Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.**  
Rua Alexandre Dumas, 1860 - 3º andar  
Chácara Santo Antônio - CEP 04717-904  
São Paulo - SP  
www.wyeth.com.br



# Revista Paulista de Reumatologia

## Órgão Oficial da Sociedade Paulista de Reumatologia

### Conselho Editorial

Fernanda Gomes Gonçalves Chaer, Hérica Cristiani Barra de Souza,  
Nafice Costa Araújo, Sandra Hiroko Watanabe, Tatiana Molinas Hasegawa

### Correspondência

Rua Maestro Cardim, 354, conjuntos 53, 71 e 72, CEP 01323-000, São Paulo, SP  
Fone/fax: (11) 3284-0507, e-mail: reumatologiasp@reumatologiasp.com.br

## SOCIEDADE PAULISTA DE REUMATOLOGIA

### DIRETORIA EXECUTIVA 2014/2015

**Presidente:** Dawton Yukito Torigoe

**Vice-Presidente:** Eduardo Ferreira Borba Neto

**Diretora Científica:** Simone Appenzeller

**1ª Secretária:** Sandra Hiroko Watanabe

**2ª Secretária:** Nafice Costa Araújo

**1º Tesoureiro:** Cristiano Barbosa Campanholo

**2ª Tesoureira:** Andrea B. V. Lomonte

**Presidente Eleito 2016/2017:** Eduardo Ferreira Borba Neto

### Conselho Fiscal e Consultivo

Manoel Barros Bértolo, Ari Stiel Radu Halpern, José Carlos Mansur Szajubok, Luiz Carlos Latorre, Paulo Louzada Junior

### Comissão Científica

Abel Pereira de Souza Jr., Alexandre Wagner Silva de Souza, Carla Gonçalves Schahin Saad, Danieli Castro Oliveira Andrade, Elaine de Azevedo, Marcelo de Medeiros Pinheiro, Maria Guadalupe Barbosa Pippa, Paulo Roberto Stocco Romanelli, Rodrigo Luppino Assad, Silvana Brasília Sacchetti, Virgínia Fernandes Moça Trevisani

### Departamento de Reumatologia da Associação Paulista de Medicina

Presidente: Ivone Minhoto Meinão; 1º Secretário: Charles Helden de Moura Castro; 2º Secretário: Plínio José do Amaral; Coordenadora Científica: Deborah Colucci Cavalcante de Souza

### Comissão de Educação Médica

Cristiano Barbosa Campanholo, Fabíola Reis de Oliveira, Lucienir Maria da Silva, Rita Nely Vilar Furtado, Sérgio Couto Luna de Almeida, Wagner Felipe de Souza Weidebach

### Representantes da Reumatologia Pediátrica

Clovis Artur Almeida da Silva, Eunice Mitiko Okuda, Maria Teresa S. L. R. Ascensão Terreri, Paulo Roberto Stocco Romanelli, Virgínia Paes Leme Ferriani

### Comissão de Ética Médica e Defesa Profissional

Eduardo de Souza Meirelles, José Marques Filho, Marco Tadeu Moreira de Moraes

### Site

Herbert Klaus Mählmann, Rodrigo de Oliveira, Rodrigo Luppino Assad

### Comissão do Interior

Araçatuba: Paulo de Tarso Nora Verdi; Bauru: Roberta de Almeida Pernambuco; Botucatu: Cláudia Saad Magalhães; Campinas: Ibsen Bellini Coimbra; Catanduva: Marianna Nuchar Marques; Marília: César Emile Baaklini; Ribeirão Preto: Fabíola Reis de Oliveira; Santos: João Perchiavalli Filho; São Carlos: Rogério Carvalho Vieira Chachá; São José do Rio Preto: Roberto Acayaba de Toledo; Sorocaba: José Eduardo Martinez; Vale do Paraíba: José Roberto Silva Miranda

### Endereço

Rua Maestro Cardim, 354, conjuntos 53, 71 e 72, CEP 01323-000, São Paulo, SP. Fone/fax: (11) 3284-0507  
E-mail: reumatologiasp@reumatologiasp.com.br

## Et Cetera Editora de Livros e Revistas

**Direção:** Kleber Kohn

**Coordenação:** Sílvia Souza

**Jornalista:** Luciana C. N. Caetano (MTb 27.425)

Rua Caraíbas, 176, Casa 8, Pompeia, CEP 05020-000, São Paulo, SP

Fones: (11) 3368-5095 / 3368-4545

www.etceteraeditora.com.br

# SUMÁRIO

## EDITORIAL

### **5** Imunobiológicos e tuberculose

Karina R. Bonfiglioli

## ARTIGOS DE REVISÃO

### **6** Situação atual da tuberculose

Álvaro F. Costa  
Carolina S. Lázari  
Olavo. H. M. Leite

### **11** Tuberculose latente: rastreamento, métodos diagnósticos e tratamento

Álvaro F. Costa  
Carolina S. Lázari  
Olavo. H. M. Leite

### **17** Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas – BiobadaBrasil

David Cezar Tilton

### **22** O risco de tuberculose com o uso de anti-TNFs – bases imunológicas

Patrícia Rolim Mendonça  
Renê Donizeti Ribeiro de Oliveira  
Paulo Louzada Junior

### **29** O risco de tuberculose com o uso de biológicos não anti-TNF – Existe necessidade de rastreamento da TBL?

Iêda Maria Magalhães Laurindo

### **35** Seguimento de pacientes em uso de anti-TNF

Karina R. Bonfiglioli

## RHEUMA

### **40** Perda auditiva neurosensorial no lúpus eritematoso sistêmico

Ana Luisa Vanalle Ferrari

### **41** Noticiário

### **42** Agenda

**IMAGENS DA CAPA:** Acervo Reumatologia – HC-FMUSP.

### Imunobiológicos e tuberculose

Desde meados de 2014, os reumatologistas brasileiros enfrentam a indisponibilidade do teste cutâneo tuberculínico (PPD) nos sistemas público e suplementar de saúde. O teste é formalmente recomendado no Brasil para rastreamento de tuberculose latente antes do início do tratamento com imunobiológicos. A produção mundial da tuberculina foi afetada e no momento não há previsão para normalização da oferta. Essa ocorrência gerou controvérsias quanto à abordagem da tuberculose latente nesse grupo de pacientes, reabrindo discussões sobre a real eficácia do esquema de *screening* e métodos diagnósticos alternativos.

Nesse contexto, buscamos compilar os aspectos principais da correlação estreita entre o tratamento com imunobiológicos e a tuberculose. Para tal, consideramos conveniente também incluir uma análise do panorama geral da tuberculose no Brasil e no mundo, elaborado por infectologistas especialistas na área.

Inicialmente, abordamos a situação atual da tuberculose e o impacto das medidas globais de combate à doença propostas pela ONU. Complementamos essa análise com aspectos referentes ao diagnóstico e tratamento da tuberculose latente, com ênfase nos métodos diagnósticos disponíveis e suas particularidades.

Em seguida, apresentamos uma revisão da casuística brasileira de tuberculose em pacientes reumatológicos, baseada em dados recentes do Registro Brasileiro de Biológicos (BiobadaBrasil). Os resultados apresentam importância fundamental para caracterizar o perfil dos pacientes brasileiros e aprimorar a avaliação do risco em nosso meio.

Revisamos ainda as bases imunológicas do risco de tuberculose com uso de biológicos, claramente elucidadas

na literatura médica para os anti-TNFs, porém, ainda controversas em mecanismos de ação independentes dessa citocina.

Concluimos a discussão com um resumo sobre as recomendações gerais para rastreamento e tratamento de tuberculose latente em pacientes candidatos a terapia biológica, com base nas recomendações recentes da Sociedade Brasileira de Reumatologia diante do desabastecimento de tuberculina no mercado mundial.

Esta edição pretende apresentar uma atualização abrangente e ainda assim concisa, visando a oferecer o melhor nível de evidência científica disponível para nortear as decisões do dia a dia.



KARINA R. BONFIGLIOLI

Reumatologista assistente do Ambulatório de Artrite Reumatoide e do Centro de Dispensação de Medicamentos de Alta Complexidade (CEDMAC) – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Doutora em Reumatologia pela FMUSP

E-mails: karina.bonfiglioli@hc.fm.usp.br, kbonfiglioli@gmail.com



## Situação atual da tuberculose

Álvaro F. Costa<sup>(1)</sup>, Carolina S. Lázari<sup>(2)</sup>, Olavo H. M. Leite<sup>(3)</sup>

1. Infectologista, Ambulatório de Tuberculose, Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)
2. Infectologista, Enfermaria da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Assessora para Análises Clínicas em Infectologia do Laboratório Fleury Medicina e Saúde
3. Infectologista, Chefe do Ambulatório de Tuberculose da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Coordenador da Unidade de Referência em Doenças Infecciosas Preveníveis (URDIP), Disciplina de Infectologia da Faculdade de Medicina do ABC

### Endereço para correspondência:

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, n. 255, CEP 05403-000, São Paulo-SP, Brasil

### E-mails para contato:

afurtadocosta@uol.com.br, carolina.lazari@grupofleury.com.br, olavo.leite@hc.fm.usp.br

A Declaração do Milênio e a formulação das Metas de Desenvolvimento do Milênio, no ano de 2000, pela Assembleia das Nações Unidas, tem como alta prioridade a infecção pelo HIV, a malária e a tuberculose (TB), e estabeleceu o ano de 2015 para atingir a meta de redução de 50% das taxas de TB em referência ao ano de 1990.

Em 2002, é criado o Fundo Global de Luta contra essas três doenças no mundo. Entre 2000 e 2011, aportes financeiros bilaterais, multilaterais, fundações e organizações não governamentais contabilizaram investimento de US\$ 51,6 bilhões no combate à infecção pelo HIV, US\$ 11,3 bilhões, à malária, e US\$ 8,3 bilhões, à tuberculose, mundialmente, em especial no desenvolvimento de assistência à saúde. O impacto desses investimentos está documentado em diversos estudos e certamente, em 2015, as diferentes metas não foram cumpridas. No entanto, metas ainda mais ambiciosas têm sido postuladas, incentivando governos a desenvolver políticas públicas de saúde e estimular os técnicos e a sociedade civil a se mobilizarem para um mundo com zero morte por malária e por tuberculose; zero de transmissão vertical do VIH; e tratamento universal e gratuito para todos os pacientes de HIV+, TB e malária.

Um dos obstáculos é a carência de informação sobre os pacientes com TB, reforçando a importância da notifi-

cação compulsória dos casos diagnosticados e a detecção dos óbitos associados. Grandes esforços foram feitos para atingir a meta estabelecida, mas ainda grandes incertezas existem quanto ao volume de casos das três doenças. A África subsaariana concentra o maior número de casos de HIV, malária e tuberculose e a Ásia apresenta grande concentração de casos de TB. Motivo de especial atenção nessas regiões e no mundo é o impacto negativo da associação da TB com a infecção pelo HIV, o que contribui para o aumento substancial da morbidade e letalidade nos coinfectados.

No mundo, observou-se um decréscimo de 41% da mortalidade associada à TB, próximo de 50% (*Millennium Development Goal*). Novos casos de TB também diminuíram, com queda de 2,2% entre 2010 e 2011, e cerca de 56 milhões de novos tratamentos foram iniciados, poupando 22 milhões de vidas. No entanto, a incidência da doença ainda é muito alta: estima-se, ao final de 2013, 8,7 milhões de novos casos, 13% coinfectados, 1,4 milhão de mortes por TB, sendo, destes, 320 mil pacientes HIV++. Em geral, a alta mortalidade associada à TB está ligada principalmente à coinfecção com o HIV, à falta de suspeita clínica – principalmente da TB extrapulmonar – e ao diagnóstico muito tardio, em geral, inviabilizando o tratamento adequado.

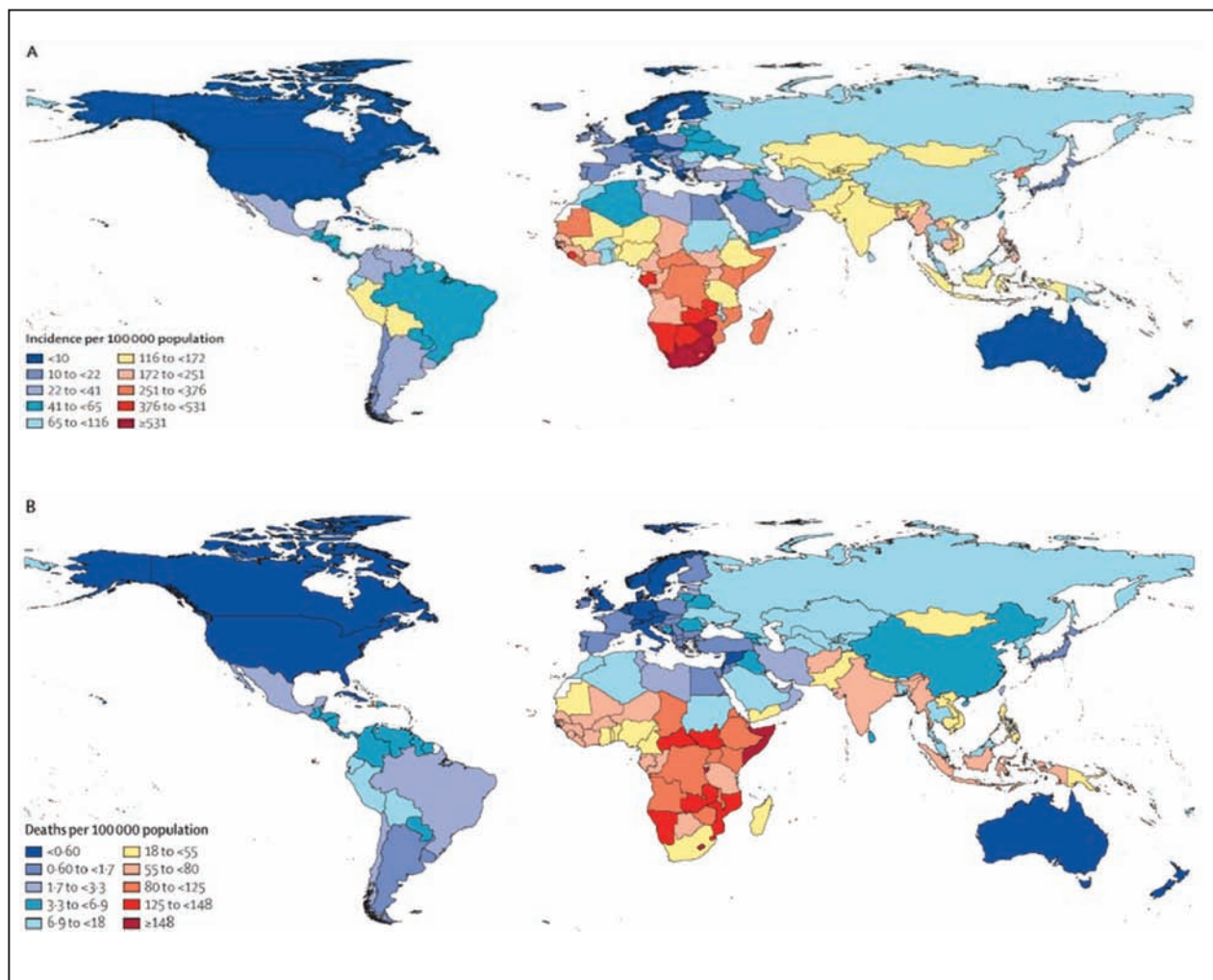
Na Figura 1, são apresentadas as estimativas de incidência e mortalidade da TB em 2013<sup>(3)</sup>.

O Brasil é o 18º país em número de casos notificados de TB no mundo (70 mil casos por ano), e o 108º país em taxas de incidência. Cerca de 4.500 óbitos ocorrem por ano, com uma taxa de incidência de 38,2/100.000 habitantes. A TB é a 4ª causa de morte entre as doenças infecciosas, a 1ª causa de morte entre pacientes com Aids, e temos uma taxa de abandono de tratamento de cerca de 10%.

No Estado de São Paulo, o coeficiente de incidência de TB em 1990 foi de 48,2/100.000 habitantes, com declínio de 21% em 2013. Cerca de 16 mil casos novos são notificados no Estado anualmente, e a taxa atual de incidência é de 38,1/100.000. Aproximadamente 12% dos pacientes com diagnóstico de TB são infectados pelo HIV – em 2011,

foram 2.308 pacientes. Cerca de 83% dos pacientes com TB realizaram o teste do HIV; 97% dos pacientes com TB são maiores de 15 anos de idade e 58% dos pacientes adultos eram bacilíferos; nas crianças a taxa cai para 21%. As formas extrapulmonares no ano de 2010 ocorreram em 15,6% dos maiores de 15 anos e em 21,4% das crianças.

Um dos aspectos mais peculiares da TB é o desenvolvimento de resposta imune à presença do *Mycobacterium tuberculosis*, representado de maneira simples pela formação do granuloma. Essa resposta imune específica isola o bacilo, limita a disseminação bacteriana e cria um microambiente para a interação entre macrófagos, outras células do sistema imune e as citocinas. Ocorre, assim, a interrupção da replicação, a dormência de alguns bacilos e a formação de diferentes tipos de granulomas



Fonte: Fox W, Ellard GA, Mitchison DA<sup>(3)</sup>.

**Figura 1** – Incidência (A) e mortalidade (B) de Tuberculose ajustado para idade, ambos os sexos e HIV negativo em 2013.

(caseoso e fibrótico), que perduram no organismo e abrem, assim, a possibilidade de reativação no futuro, particularmente nos pacientes imunossuprimidos ou candidatos a imunossupressão em geral.

Um dos aspectos mais discutidos na atualidade é o tratamento da infecção latente pelo *M. tuberculosis* (ILTb), estratégia adotada há muitos anos e importante para que se possa diminuir significativamente a transmissão da doença – estima-se que um terço da população mundial esteja infectada pela *M. tuberculosis*. Diferentes estratégias de rastreamento e tratamento têm sido adotadas em diferentes países. Estudo de coorte recente do grupo Thibela TB Study avaliou o tratamento em massa da TB latente em grupos de trabalhadores nas minas da África do Sul, região de alta prevalência de TB, comparados a grupos sem tratamento. Observou-se que a proteção da isoniazida na TB latente é transitória, com rápida perda dessa proteção após o término do tratamento (nove meses). Novas abordagens têm sido testadas e serão apresentadas em artigo a seguir.

A partir de 1970, inicia-se a era da moderna quimioterapia anti-TB, com a demonstração de que a inclusão de rifampicina e pirazinamida (PZA) nos regimes com estreptomicina e isoniazida reduziam substancialmente o risco de recidiva. Também ficou claro que o período de tratamento pode ser abreviado para seis meses com a inclusão desses medicamentos. Em 1976, inicia-se o delineamento da quimioterapia de curta duração, mostrando que a atividade esterilizante da PZA estava restrita aos dois primeiros meses de tratamento da fase intensiva, e que a atividade esterilizante da rifampicina persistia durante toda a fase contínua, com duração de quatro meses. Em 1977, o valor do esquema curto intermitente, particularmente três vezes por semana, é amplamente discutido, sendo tão efetivo, menos tóxico e caro que o regime diário, ainda que raramente adotado mundialmente.

Em 1979, no Brasil, o esquema de tratamento da TB é padronizado, a doença passa a ser de notificação obrigatória e a disponibilização do tratamento universal, gratuita. Inicia-se, assim, uma nova fase, com a centralização das informações e a disponibilização exclusiva dos medicamentos na rede pública.

Um dos problemas notados logo no início da terapêutica anti-TB, ainda nos anos de 1940, foi a rápida seleção de bacilos resistentes às drogas disponíveis à época.

Em 1943, a primeira droga anti-TB efetiva é descoberta: a estreptomicina (SM), isolada no laboratório Selman Waksman, na Rutgers University, em New Jersey, EUA. O primeiro estudo clínico controlado em larga escala tem início em 1948, sendo o primeiro grande estudo a utilizar a concepção moderna de estudo controlado e randomizado. Observou-se que 35/41 cepas de pacientes do Grupo S (estreptomicina + repouso no leito) eram resistentes poucos meses após o início do tratamento, e que após cinco anos de seguimento a mortalidade era discretamente menor no Grupo S quando comparado ao grupo controle (repouso no leito), 63% versus 53%, respectivamente. Em 1948, duas novas drogas, o ácido para-aminosalicílico (PAS) e a tiacetazona, são descobertas e o primeiro estudo clínico de terapia dupla (SM + PAS) tem início.

A associação de três drogas com ação em diferentes fases de crescimento da *M. tuberculosis* passa a ser a estratégia para enfrentar o risco da resistência primária (pacientes que nunca receberam medicamentos anti-TB); no entanto, o tratamento prolongado, a melhora clínica após 1 a 2 meses de tratamento e os efeitos adversos associados levam ao abandono do tratamento e à consequente seleção de cepas resistentes ao esquema padronizado (resistência secundária ou adquirida). Ambas as situações têm uma grande importância pelo impacto na evolução do tratamento e o risco de transmissão de cepas resistentes a comunicantes suscetíveis.

Um dos marcadores mais importantes da eficácia do esquema anti-TB é a sensibilidade à rifampicina, a droga mais recente para o tratamento da TB. A resistência a essa droga, particularmente quando associada à isoniazida, impacta negativamente no tratamento da TB e deve ser prontamente identificada. Define-se a multidroga-resistência (MDR) como a resistência à rifampicina + isoniazida, associada ou não a outras drogas. Recentemente, a partir de um surto na África do Sul, foi definida a droga-resistência extensiva (XDR): resistência à rifampicina + isoniazida + fluoroquinolonas + 1 droga injetável de 2ª linha (amicacina, kanamicina ou capreomicina).

No Brasil, inquéritos em sítios sentinela foram realizados no biênio 2007-2008 para avaliar a resistência aos medicamentos de 1ª linha em uso no país. Foram avaliadas as prevalências de resistência primária e adquirida. Entre os pacientes nunca tratados, a taxa de resistência



foi de 1,5% à rifampicina e 6% à isoniazida, e na multirresistência (resistência à isoniazida + rifampicina), presente em 1,4% das amostras avaliadas, observou-se um nível significativo de resistência à isoniazida. Quanto à resistência adquirida, as taxas obtidas foram: rifampicina de 8% e a isoniazida de 15,3%, com MDR em 7,5% das amostras testadas. Ainda que esses resultados coloquem o país numa posição de baixa prevalência quando comparado a outros países das Américas e aos países da antiga União das Repúblicas Socialistas Soviéticas, fica claro que era preciso rever o esquema do país.

No final dos anos 2000, o Brasil era o único país epidemiologicamente importante usando três fármacos para o tratamento, diferentemente da grande maioria dos países, que já havia adotado o esquema de quatro drogas. Além disso, a grande maioria dos retratamentos no Brasil era empírica, sem a cultura da micobactéria que viabilizasse o Teste de Sensibilidade. O esquema previsto para resistência, denominado Esquema 3, era muito pouco efetivo e o diagnóstico de resistência, muito tardio, podendo demorar até 24 meses para que o paciente fosse referido a um centro especializado, com baixa detecção de coinfeção (TV/HIV) e alta mortalidade em todos os tratamentos.

A realização da cultura para micobactéria, além da baciloscopia, deve ser amplamente incentivada para que os testes de sensibilidade sejam possíveis e os laboratórios de referência para esses testes sejam certificados em todo o país. O diagnóstico precoce da resistência é fundamental e o esquema preconizado para situações de MDR deve ser plenamente estabelecido para aumentar a chance de cura do paciente.

No Estado de São Paulo, no ano de 2011, das culturas realizadas no Instituto Adolfo Lutz (IAL) encontrou-se 397 cepas com algum grau de resistência. Destas, 146 (36,8%) eram MDR, 26 (3,6%) resistentes à rifampicina e 35,5% apresentavam resistência à isoniazida e a outras drogas (exceto rifampicina). Entre 2006 e 2011, foram notificados 758 casos novos de TB MDR, representando uma taxa anual que tem variado entre 0,5% e 0,9% do total de casos novos registrados no Estado.

No Estado de São Paulo, a taxa de cura com o esquema atual é de 81,8% e o abandono está em 10,4%, todos aquém das metas preconizadas de 90% de cura e abandono inferior a 5%. As indicações de Teste de Sensibilidade (TS) não estão sendo cumpridas e a cobertura do

Tratamento Diretamente Observado (TDO) não é satisfatória. O TDO é uma estratégia importante para garantir a adesão ao tratamento dos pacientes que apresentam dificuldades para manter o tratamento até o final e a cura. As Unidades Básicas de Saúde, Estratégia Saúde da Família e os presídios devem supervisionar de maneira compartilhada o tratamento dos pacientes da sua área e estar aptos para encaminhar as situações de eventos adversos mais importantes e as suspeitas de resistência para as Unidades de Referência Secundária de cada região.

Nos próximos anos não existe perspectiva de novas drogas anti-TB com perfil de atividade e segurança semelhante à isoniazida e à rifampicina e todos os esforços devem ser feitos para preservar essas drogas.

Uma das estratégias foi o desenvolvimento da Dose Fixa Combinada (DFC). DFC com I + R com ou sem Z foram avaliados em diferentes estudos, incluindo uso intermitente. São semelhantes quanto à tolerância e à toxicidade quando comparados com esquema de drogas separadas, incluindo cepas resistentes. No final dos anos 2000, foram avaliados os esquemas com quatro drogas em DFC (isoniazida + rifampicina + pirazinamida + etambutol). Observou-se a não inferioridade da DFC quatro drogas quando comparada com drogas isolada; a recomendação para o seu uso foi feita pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em razão da potencial vantagem da combinação.

Esse esquema passa a ser adotado no Brasil em 2009, e constituído de rifampicina (R) + isoniazida (H) + pirazinamida (Z) + etambutol (E) nos primeiros meses (fase intensiva), seguido de quatro meses de H + R (fase de manutenção). Todos os casos novos de todas as formas de TB (exceto meningoencefalite), infectados ou não pelo HIV, e todos os casos de retratamento, tanto a recidiva (independentemente do tempo decorrido de tratamento do primeiro episódio) quanto o retorno após abandono, devem receber o mesmo esquema. Preconiza-se a solicitação de cultura, identificação e Teste de Sensibilidade em todos os casos de retratamento e quando a baciloscopia permanece positiva ao final do segundo mês de tratamento. As crianças mantêm o esquema sem o etambutol. A meningoencefalite deve ser tratada na fase intensiva de maneira semelhante, aconselhando-se o uso de corticoide e a fase de manutenção deve completar 7 meses, 3 meses a mais que para as outras formas.

**REFERÊNCIAS**

1. Murray CJ, Ortblad KF, Guinovart C, Lim SS, Wolock TM, Roberts DA, et al. Global, regional and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014 Sep 13;384(9947):1005-70.
2. Wong EB, Omar T, Gosetsemang J, et al. Causes of death on antiretroviral therapy: a post-mortem study from South Africa. *Plos One* October 2012;7(10):1-11.
3. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 3(10): S231-S279.
4. Centro de Vigilância Epidemiológica. Divisão de Controle da tuberculose. Disponível em: <http://www.cve.saude.sp.gov.br/tuberculose>.
5. Manual de Recomendações para Controle da Tuberculose no Brasil, 2011. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília, DF, Brasil. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/bvs>.
6. Churchyard GJ, Fielding KL, Lewis JJ, et al. A trial of mass isoniazid preventive therapy for tuberculosis control. *N Engl J Med*. 2014;370(4):301-10.

**Cite este artigo como:** Costa AF, Lázari CS, Leite OHM. Situação atual da tuberculose. *Rev Paul Reumatol*. 2014; 13(4):6-10.

**Apoio financeiro:** não contou com financiamento.

**Conflito de interesses:** nenhuma situação.

## Tuberculose latente: rastreamento, métodos diagnósticos e tratamento

Álvaro F. Costa<sup>(1)</sup>, Carolina S. Lázari<sup>(2)</sup>, Olavo H. M. Leite<sup>(3)</sup>

1. Infectologista, Ambulatório de Tuberculose, Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)
2. Infectologista, Enfermaria da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Assessora para Análises Clínicas em Infectologia do Laboratório Fleury Medicina e Saúde
3. Infectologista, Chefe do Ambulatório de Tuberculose da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Coordenador da Unidade de Referência em Doenças Infecciosas Preveníveis (URDIP), Disciplina de Infectologia da Faculdade de Medicina do ABC

### Endereço para correspondência:

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, n. 255, CEP 05403-000, São Paulo-SP, Brasil

### E-mails para contato:

afurtadocosta@uol.com.br, carolina.lazari@grupofleury.com.br, olavo.leite@hc.fm.usp.br

Podemos definir a infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) como a persistência dessa bactéria no hospedeiro sem causar sinais ou sintomas clínicos e mantendo sua viabilidade, potencial para replicação e desenvolvimento de doença ativa. Na prática clínica, não se identifica o bacilo na infecção latente.

O objetivo de diagnosticar a ILTB é identificar indivíduos que, na presença de fatores predisponentes que aumentem o risco de reativação, se beneficiariam de tratamento com intuito de prevenir a doença ativa. Os contextos mais comuns em que se emprega tal rastreamento de maneira sistemática são as situações de possível infecção recente e as condições que interferem na imunidade do indivíduo.

O risco para o desenvolvimento de doença ativa ocorre nos primeiros dois anos após a infecção primária, em qualquer faixa etária, embora possa ocorrer a reativação depois de décadas. A identificação de pessoas que se infectaram recentemente é um dos momentos mais adequados para a atuação na prevenção da infecção latente. No entanto, na grande maioria das vezes, esta fase não é detectada e, dessa forma, indica-se o rastreamento

para grupos com maior probabilidade de aquisição recente da infecção, como profissionais de saúde, contatos domiciliares ou institucionais de pacientes baculíferos. Estima-se que um terço da população mundial esteja infectada<sup>(1)</sup> e o risco de desenvolvimento de tuberculose ativa é significativamente maior em alguns grupos, particularmente quando a resposta imunológica está deprimida por doenças ou tratamento imunossupressor. Nesse grupo estão incluídos: a infecção pelo HIV, doenças ou tratamentos imunossupressores, neoplasia de cabeça e pescoço, doença renal crônica em diálise, alcoolismo, *diabetes mellitus*, transplantes de órgão sólido e desnutrição. A disseminação do uso de imunobiológicos nas últimas décadas para o tratamento de diversas doenças inflamatórias/autoimunes aumentou de maneira importante o número de infecções, particularmente com quadros respiratórios, reativação de infecções latentes, vírus do grupo herpes, hepatite B e tuberculose, entre outros. Em particular, estão os bloqueadores do fator de necrose tumoral (anti-TNF alfa), uma citocina essencial para a ativação macrofágica, além de coordenar o recrutamento de células para os sítios da infecção, a formação do granu-

loma e a manutenção de sua integridade. Em pacientes com ILTB, os anti-TNFs podem ocasionar a dissolução dos granulomas bem formados e a liberação de micobactérias viáveis, ocasionando a reativação da doença. Outros imunobiológicos também têm o potencial de aumentar o risco de infecções, embora com importância menor que os anti-TNFs.

O padrão-ouro para o diagnóstico de ILTB é a Prova Tuberculínica (PT), que reflete a infecção pregressa e a persistência de infecção latente. Um dos pontos fundamentais na PT é a sua dependência do *status* da resposta imune celular do indivíduo – a acurácia do teste variará conforme o grau de endemicidade da área de procedência das pessoas testadas. Muitas vezes, a PT positiva ou negativa não é capaz de distinguir entre infecção latente e doença ativa.

A PT é um teste cutâneo que emprega como antígeno o PPD (do inglês, *purified protein derivative*). A técnica de Mantoux consiste na injeção intradérmica de quantidade padrão do PPD (no Brasil, 2 UT), preparado a partir de cepas do *Mycobacterium tuberculosis*, que contêm epítopos capazes de deflagrar uma resposta imune celular de hipersensibilidade tardia em indivíduos previamente infectados pela micobactéria. O resultado da PT é detectável em 48 h a 72 h por meio da medição da área de induração que se forma no sítio de aplicação. O resultado da PT é interpretado em milímetros da induração:

- 0 a 4 mm: não reator;
- 5 a 9 mm: reator (imunodeprimido);
- ≥ 10 mm: reator;
- > 20 mm: reator forte, risco de TB ativa.

Diferentes fatores podem atuar na interpretação da PT, sendo um deles a reprodutibilidade do método que é dependente da habilidade do técnico na inoculação do PPD e na leitura do resultado. A interpretação é variável conforme a probabilidade pré-teste de um resultado positivo, ou seja, da endemicidade da área de onde provém o indivíduo. No Brasil, as infecções por espécies de micobactérias não *tuberculosis* têm menor impacto sobre a positividade da PT. Embora mais significativo nos países de baixa endemicidade de TB, esse fator não deve ser totalmente desconsiderado em algumas regiões do país. A PT pode ser positiva em pessoas não infectadas

que receberam vacinação com BCG (bacilo de Calmett-Guérin), em virtude de antígenos compartilhados entre *M. bovis* e a demais espécies do complexo *M. tuberculosis*. A especificidade é pouco comprometida quando se trata de um indivíduo que foi vacinado apenas na infância e não recebeu reforços ao longo da vida.

O resultado positivo da PT não é necessariamente indicativo de ILTB, podendo ser devido a doença ativa, infecção pregressa resolvida naturalmente ou em virtude de tratamento prévio.

A sensibilidade da PT está relacionada à integridade da resposta imune celular específica. Essa é uma limitação importante, pois grande parte dos grupos que se beneficiam do rastreamento é constituída por indivíduos cujo principal fator de risco para a tuberculose é a imunossupressão. Estratégias são utilizadas para minimizar essa interferência e o “PPD *boosting*” consiste na repetição da PT entre 4 e 8 semanas após um resultado negativo; um aumento da PT superior a 6 mm é indicativo de ILTB.

Resultados da PT negativos são ainda de difícil interpretação, pois podem apresentar resposta celular deficiente de maneira global, suscitando negatividade do teste independentemente de estar infectado.

Os Ensaio de Liberação de Interferon-Gama ou IGRAs (do inglês, *interferon-gamma release assays*) avaliam indiretamente a resposta celular a determinados agentes por meio da detecção de interferon-gama em amostras de sangue incubadas com antígenos específicos. Esses testes podem ser feitos por diferentes técnicas e para vários agentes, mas têm sido crescentemente empregados no diagnóstico da ILTB, utilizando os antígenos ESAT-6 e CFP-10.

As vantagens dessas técnicas residem em algumas características: os antígenos utilizados não produzem reatividade cruzada com a vacinação prévia com BCG ou com a maioria das micobactérias não *tuberculosis*, aumentando a especificidade do teste; as técnicas contam com controles de estimulação da resposta imune celular utilizando mitógenos inespecíficos, que permitem distinguir a ausência de liberação de interferon-gama relacionada à ausência de ILTB (verdadeiro negativo) daquela ocasionada pela imunossupressão (falso-negativo); a análise de amostras de sangue por técnicas

padronizadas elimina a dependência do examinador e minimiza a variabilidade interteste e não requer o retorno do paciente para leitura do teste.

Duas técnicas estão disponíveis comercialmente, ambas baseadas em detecção imunoenzimática de interferon-gama em amostras de sangue. O Quantiferon TB Gold (Cellestis/Qiagen, Carnegie, Austrália) utiliza-se de três tubos contendo sangue total: um seco (controle negativo), um contendo mitógeno inespecífico (controle positivo de proliferação celular) e outro contendo antígenos de *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10 e TB7). Em cada um dos tubos é colocado sangue total do paciente, que a seguir é incubado a 37° por um período de 18 a 24 horas. O interferon-gama é dosado no soro obtido por centrifugação após a incubação, por meio de ensaio imunoenzimático (Elisa). Um resultado é considerado positivo quando a dosagem está acima do *cut-off* do método, após a subtração da quantidade basal de interferon contida no tubo controle negativo. Um resultado negativo é considerado válido somente se houver proliferação no tubo com mitógeno inespecífico, documentada pela presença de interferon acima de um determinado patamar após a subtração do controle negativo.

Outra técnica, denominada T-Spot.TB (Oxford Immunotec, Abingdon, Reino Unido), avalia a produção de interferon-gama também por ensaio imunoenzimático (Elispot), porém, realizado em placas contendo células mononucleares de sangue periférico (PBMC) separadas, contadas e incubadas em contato com os antígenos ESAT-6 e CFP-10. As células produtoras de interferon se coram e formam pontos visíveis à microscopia óptica (*spots*), e o resultado – expresso em número de *spots* – é considerado positivo quando o número de células excede o número presente em poços controle-negativos acima de determinado patamar. Também são utilizados controles positivos para validação dos resultados.

Embora haja evidências de que a sensibilidade das técnicas de Elispot seja um pouco maior do que as que se utilizam de Elisa – uma vez que detectam não somente o interferon liberado, mas também as células sensibilizadas pelos antígenos específicos –, estas técnicas são menos exequíveis em cenários assistenciais de maneira geral. O método por Elispot é mais trabalhoso, exige aparato para separação e contagem de PBMC, além de equipamento

ou pessoal especializado para a contagem de células positivas, o que pode não ser factível para demandas de alto volume. Em geral, a maioria dos laboratórios que realizam testes sorológicos está apta a realizar ensaios baseados em Elisa, facilmente realizados em larga escala, devendo, no entanto, ser observadas rigorosamente as recomendações para coleta e incubação das amostras.

Ainda que a PT seja o padrão ouro para o diagnóstico da ILTB, vários problemas existem na interpretação dos resultados de estudos comparativos com o IGRA. A sensibilidade é calculada em relação aos pacientes com TB ativa confirmada por cultura; a especificidade é definida utilizando-se amostras de indivíduos provenientes de áreas de baixa endemicidade para TB.

Metanálises publicadas mostram resultados com especificidade de até 97% em populações nas quais a vacinação com BCG não é feita rotineiramente, podendo, contudo, ser tão baixa quanto 60% em populações vacinadas, dependendo da estratégia de imunização utilizada na região. O IGRA parece ser mais específico que a PT neste contexto, particularmente se forem realizadas doses adicionais da vacina depois da infância.

A comparação entre os IGRAs e a PT ainda é bastante controversa, não existindo uma definição sobre qual a melhor técnica. Em nosso meio, o emprego da PT é considerado o padrão. Na ausência da PT, como estamos vivendo atualmente, o emprego do IGRA pode ser uma alternativa. Entretanto a sensibilidade do IGRA em crianças menores que cinco anos é muito baixa, e nos pacientes HIV+ a utilidade do IGRA ainda é bastante controversa.

No contexto do rastreamento de ILTB em pessoas que apresentam doenças autoimunes com indicação de terapia com imunobiológicos ou imunossupressores, o IGRA parece ser útil ainda que os algoritmos de rastreamento ainda não estejam bem estabelecidos e o emprego exclusivo do IGRA possa ser inadequado de acordo com as condições de cada região. Desta forma, a substituição da PT pelo IGRA deve ser bem avaliada, pois podemos não detectar infecções pregressas antigas ou uma positividade muito acima do esperado. Além disso, testes com resultados inconclusivos (sem liberação adequada de interferon no controle positivo) ocorrem em 5% a 10% desses indivíduos. Há ainda as dificuldades de interpretação



de resultados discordantes entre as diferentes técnicas de IGRA – ocorridas em mais de 30% dos sujeitos em diferentes estudos –, e destas em relação ao PPD. Existem poucos dados sobre o valor preditivo positivo desses testes em relação ao desenvolvimento de tuberculose ativa após iniciada a terapia imunossupressora.

No Brasil, o acesso IGRAs ainda é bastante limitado, sobretudo na rede pública de assistência à saúde. Os algoritmos diagnósticos e as recomendações de tratamento propostos baseiam-se principalmente na PT.

As principais indicações para o rastreamento e tratamento da ILTB em nosso meio são as descritas no *Manual de Recomendações para Controle da Tuberculose no Brasil*, 2011. Em crianças, história de contato com pacientes bacilíferos e:

- PT maior do que 5 mm: crianças não vacinadas com BCG, vacinadas há mais de dois anos ou com qualquer condição imunossupressora;
- PT maior do que 10 mm: crianças vacinadas há menos de dois anos.

As indicações para o tratamento da ILBT em adultos podem ser divididas em situações com evidência de maior risco para adoecimento e outras com menor risco.

No grupo de alto risco, estão: pacientes infectados pelo HIV, candidatos ao uso de imunobiológicos da classe dos anti-TNFs e pacientes com alterações radiológicas compatíveis com sequela de tuberculose não tratada adequadamente. Nesses pacientes, estabeleceu-se o corte acima de 5 mm da PT para indicação do tratamento da ILTB.

Os profissionais de saúde devem ser avaliados antes de iniciar a atividade profissional, pois compõem um grupo de exposição frequente a *M. tuberculosis* e risco aumentado de adoecimento. Naqueles com viragem da PT, com incremento acima de 6 mm em relação à primeira prova cutânea, deve ser instituído o tratamento da ILTB.

Em pacientes portadores de silicose, neoplasias de cabeça e pescoço, *diabetes mellitus* e doenças renais crônicas em diálise, o tratamento pode ser oferecido com PT maior do que 10 mm.

Na abordagem inicial do paciente candidato ao tratamento da ILTB, é importante avaliar alguns dados pre-

sentes na história clínica e no exame físico, questionando-se ativamente sintomas como febre, perda ponderal, tosse, hemoptise, adenomegalias, história de tuberculose prévia com tratamento adequado ou incompleto, contato recente com doentes bacilíferos e exposição ocupacional. Esses dados definem não somente a probabilidade pré-teste de resultado positivo, com também são indispensáveis para a exclusão da possibilidade de tuberculose ativa.

No universo dos pacientes com doenças autoimunes e outras condições imunossupressoras, é importante ressaltar que muitos podem ser oligoassintomáticos, tornando o diagnóstico microbiológico um grande desafio. Muitas vezes, a doença se apresenta com formas extrapulmonares e geralmente paucibacilares. Nessas situações, exames de imagem e de biologia molecular podem ser úteis na avaliação inicial. As culturas devem ser sempre solicitadas nos diferentes espécimes biológicos (escarro, aspirados, lavado bronquioalveolar e biópsias). A história epidemiológica deve ser revista, lembrando que grupos como ex-presidiários, moradores de rua e HIV-positivos apresentam maior risco de doença ativa.

Uma vez tomada a decisão de tratar a infecção latente, há diferentes esquemas propostos.

O esquema que utiliza isoladamente a isoniazida é recomendado por muitos grupos, com o tempo de administração variando entre seis e nove meses. Se o paciente não tolerar a isoniazida, o uso de rifampicina por quatro meses pode ser uma alternativa.

A combinação de rifampicina + pirazinamida aumenta muito o risco de hepatotoxicidade, com descrição de casos graves de hepatite fulminante, e deve ser evitada.

Rifampicina + isoniazida juntas por um período de quatro meses demonstrou bons resultados por melhor adesão por redução no tempo de tratamento.

A associação de rifapentina + isoniazida, uma vez por semana por três meses (12 doses), é utilizada nos EUA, mas na maioria dos países não está disponível a rifapentina.

A recomendação brasileira é usar isoniazida por um período mínimo de seis meses, na dose de 5 a 10 mg/kg, até a dose máxima de 300 mg/dia.

O tempo de tratamento ainda é bastante controverso, porém, há evidências de que o uso por nove meses prote-

ge mais do que o uso por seis meses, principalmente em pacientes infectados pelo HIV; também existe evidência de que a proteção esteja restrita ao tempo de tratamento com retorno à situação de risco após a suspensão do tratamento. Na decisão sobre o tempo de tratamento, deve ser considerada a viabilidade operacional e a adesão do paciente. A quantidade de doses tomadas é mais importante do que o tempo total do tratamento, assim, é muito importante manter no esquema planejado o número de doses previstas. Após dois meses do início do tratamento da ILTB, o tratamento para a doença de base pode ser iniciado, particularmente para os paciente que farão uso de imunobiológicos.

Considerando o potencial de hepatotoxicidade das drogas usadas no tratamento, doenças hepáticas prévias devem ser cuidadosamente rastreadas. O risco de toxicidade é maior nesses grupos. Deve ser evitada a ingestão de álcool e uso de outras drogas hepatotóxicas.

Ainda que o teste de rastreamento seja negativo, isso não significa necessariamente ausência de ILTB; assim, é fundamental orientar os pacientes não tratados sobre sintomas clínicos e submetê-los a reavaliações periódicas. Raval *et al.* descreveram 34 casos de tuberculose em pacientes em terapia anti-TNF que apresentaram testes cutâneos negativos. Os principais fatores de risco nesses pacientes foram a imunossupressão concomitante, história de tuberculose prévia, e ter nascido ou residido em países de elevada prevalência da doença. No caso de pacientes com história de tuberculose prévia tratada adequadamente, não é necessário tratar a ILTB; todavia, em pacientes com alterações radiológicas sequelares compatíveis com tuberculose, sem história de tratamento prévio ou com tratamento inadequado, deve-se considerar o tratamento da ILTB, mesmo com PPD ou IGRA negativos.

O tratamento da infecção latente não previne o aparecimento de doença após uma reinfecção consequente de novas exposições, comuns em países endêmicos. Por essa razão, a decisão de retratar a infecção latente deve ser rediscutida após uma história de um novo contato de pacientes com doença ativa. Nessa situação, repetir os testes diagnósticos não é necessário, e a decisão do retratamento da ILTB deve ser guiada somente por critérios clínicos.

O rastreamento da ILTB pode ser benéfico em determinados grupos de alto risco para desenvolvimento de TB ativa, e os testes diagnósticos positivos devem definir o início do tratamento com o intuito de prevenir a reativação. A realização de rotina desses testes em pacientes que não serão submetidos a imunossupressão não é necessária e recomendada. Não havendo uma técnica considerada ideal, é fundamental que os algoritmos locais sejam construídos com base na prevalência da infecção, no risco de adoecimento do grupo avaliado, nos recursos disponíveis para o tratamento e no risco-benefício da instituição da terapia. Estudos futuros serão necessários para validar as recomendações mais adequadas para cada cenário, e o contexto de melhor aplicabilidade de cada técnica diagnóstica.

## REFERÊNCIAS

1. Chee CB, et al. Diagnosis and treatment of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Respirology*. 2013; 18(2):205-16.
2. Delogu G, et al. The biology of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013;5(1):e2013070.
3. Fattorini L, et al. Targeting dormant bacilli to fight tuberculosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013;5(1):e2013072.
4. Mamishi S, et al. Diagnosis of latent tuberculosis infection among immunodeficient individuals: review of concordance between interferon-gamma release assays and the tuberculin skin test. *Br J Biomed Sci*. 2014;71(3):115-24.
5. Moon HW, Hur M. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an updated review. *Ann Clin Lab Sci*. 2013; 43(2):221-9.
6. Muñoz L, Santin M. Interferon- $\gamma$  release assays versus tuberculin skin test for targeting people for tuberculosis preventive treatment: an evidence-based review. *J Infect*. 2013; 66(4):381-7.
7. O'Garra A, et al. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:475-527.
8. Pai M, et al. Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clinical Microbiol Rev*. 2014; 27(1):3-20.
9. Schluger NW. Advances in the diagnosis of latent tuberculosis infection. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013; 34(1): 60-6.
10. World Health Organization, World Health Statistics 2012.
11. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345(15):1098-104.

12. Roach DR, Bean AG, Demanegl C, et al. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol*. 2002;168:4620-7.
13. Chakravarty SD, Guofeng, Tsai MC, et al. Tumor necrosis factor blockade in chronic murine tuberculosis. Enhances granulomatous inflammation and disorganizes granulomas in the lungs. *Infect Immun*. 2008;76:916-26.
14. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil, 2011, Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde, Departamento de vigilância epidemiológica, Brasília, DF, Brasil. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/bvs>.
15. Raval A, Akhavan-Toyserkani A, Brinker A, Avigan M. Brief communication; characteristics of spontaneous cases of tuberculosis associated with infliximab. *Ann Intern Med*. 2007;147:699-702.
16. CDC: American Thoracic Society. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC Recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection: United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:735-9.
17. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control. London: National Institute for health and Clinical Excellence; 2011.
19. Rennie TW, Bothamley GH, Engova D, Bates IP. Patient choice promotes adherence in preventive treatment for latent tuberculosis. *Eur Respir J*. 2007;30:728-35.

**Cite este artigo como:** Costa AF, Lázari CS, Leite OHM. Tuberculose latente: rastreamento, métodos diagnósticos e tratamento. *Rev Paul Reumatol*. 2014;13(4):11-6.

**Apoio financeiro:** não contou com financiamento.

**Conflito de interesses:** nenhuma situação.

## Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas – BiobadaBrasil

**David Cezar Tilton**

*Professor adjunto da Universidade Federal do Paraná (UFPR).*

*Especialista em Reumatologia e Medicina Interna pela UFPR.*

*Coordenador da Comissão do BiobadaBrasil da SBR em 2008-10, 2010-12 e 2012-14*

### **Endereço para correspondência:**

*Rua Fernando Amaro, 732 – Unidade 05, CEP 80045-230, Alto da Rua XV, Curitiba-PR, Brasil*

### **E-mail para contato:**

*mstilton@uol.com.br*

### **INTRODUÇÃO**

Com a incorporação das Drogas Modificadoras de Curso da Doença – DMCD, sintéticas e biológicas ao tratamento de muitas de nossas doenças inflamatórias crônicas, nossa especialidade passou a ter metas ousadas, como “remissão ou baixa atividade de doença”, com intervenções terapêuticas agressivas e monitorização da efetividade e segurança dos tratamentos, habilidade que depende do conhecimento das doenças, dos doentes e das diversas drogas disponíveis. Adquirimos esta “vivência” com o tempo, utilizando o conhecimento obtido nos “ensaios clínicos”, com pacientes ideais em condições ideais, e dos “registros”, estudos observacionais de pacientes reais e nas condições reais de tratamento, muito mais próximos das situações encontradas em nossa prática clínica.

Muitas das análises dos excelentes registros europeus e norte-americano já foram incorporadas a nossos consensos e nossa prática, mas não sabemos se podemos estendê-los para a nossa população, com nosso clima e, especialmente, com nossa diversidade de acesso a assistência à saúde, incluindo conseguir consultar com médico reumatologista, superar as dificuldades da dispensação regular de medicamentos e sua conservação adequada pelas características das drogas biológicas, e mesmo conseguir ter atendimento das intercorrências e eventos adversos.

Nosso “Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas – BiobadaBrasil”

já atingiu maturidade e seu banco de dados dispõe de informações validadas que podem responder a muitas dúvidas presentes quando tratamos de nossos pacientes com essas medicações, como:

- Qual é a incidência de tuberculose nos pacientes com doenças reumáticas tratados com biológicos no Brasil?
- Como os médicos reumatologistas estão aplicando as recomendações dos “consensos” da Sociedade Brasileira de Reumatologia – SBR, quanto à investigação de tuberculose latente antes do início do tratamento com drogas biológicas?

### **BIOBADABRASIL EM JUNHO DE 2014**

O BiobadaBrasil é um estudo observacional prospectivo de duração indeterminada, promovido pela Sociedade Brasileira de Reumatologia – SBR, compartilhando dados com países ibero-americanos – BIOBADAMERICA, contando com apoio e orientação da Sociedade Espanhola de Reumatologia (SER) e de seu registro, o BIOBADASER. Participam atualmente deste registro pacientes que iniciam terapia biológica para doença reumática (uso aprovado ou compassivo), com um grupo controle de pacientes com artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil ou espondilite anquilosante, sem uso de biológicos. A inclusão é *on-line*, com dados do paciente, do tratamento e de eventos adversos. O controle de qualidade do projeto inclui uma “monitoria” *on-line*, contínua, complementada por ligações aos pacientes e uma visita anual aos centros.

O processo de implementação e resultados preliminares do registro já demonstraram dados semelhantes aos demais registros, com sobrevida dos tratamentos e incidência de eventos adversos semelhantes aos demais estudos<sup>(1)</sup>; publicações posteriores confirmaram boa sobrevida nos tratamentos com anti-TNF<sup>(2)</sup> e taxas de eventos adversos graves e eventos adversos infecciosos graves semelhantes aos demais registros<sup>(3)</sup>.

Os dados de um registros podem ser generalizados para a população que foi analisada e os do Biobada-Brasil de junho de 2014 foram obtidos de 2.464 pacientes, de 31 centros de todas as Regiões do Brasil, predominando os das Regiões Sudeste e Sul e de centros universitários, amostra significativa da população brasileira utilizando biológicos para doenças reumáticas<sup>(4)</sup>. O registro é constituído principalmente por mulheres, com idade média de 49 anos no início da doença reumática – em que a doença que predomina é a artrite reumatoide (AR) (63%), seguida pela espondilite anquilosante (EA) (17%).

Nos 3.184 tratamentos, o adalimumabe foi utilizado em 797 pacientes (25,0%), seguido pelo infliximabe, em 789 (24,8%), e o etanercepte, em 658 (20,7%), aparecendo também o uso significativo de rituximabe, tocilizumabe, abatacepte, golimumabe e certolizumabe. Como um registro de pacientes reais na vida real, esta distribuição traduz o acesso aos biológicos, preferência dos investigadores e diversos outros fatores.

Foram relatados 2.269 eventos adversos em 2.464 pacientes em uso de biológicos e controles. O principal evento adverso foi infecção, 50% do total, tendo como locais mais frequentes as vias aéreas superiores, a pele e o trato urinário. Nos 1.128 eventos infecciosos, destacam-se a infecção pulmonar como evento infeccioso grave mais frequente, 41 casos de herpes-zóster e 19 de herpes simples. Os casos de tuberculose serão analisados no item seguinte.

### Tuberculose no BiobadaBrasil

Os 19 casos de tuberculose (TB) estão discriminados na Tabela 1, incluindo formas pulmonar (12), disseminada (2), ganglionar (3) e pleural (2). Destacamos ainda que um paciente é do grupo controle e que:

- um paciente do grupo biológico com Mantoux positivo e que não foi tratado para tuberculose latente, no início do estudo (2008);

- três com Mantoux positivo e tratamento para Tb latente desenvolveram doença;
- um paciente que não fez investigação de Tb latente; e que
- o paciente do grupo controle não fez investigação de tuberculose latente.

Chama também a atenção que dez casos foram em homens (53%), que representam apenas 31% dos pacientes do registro e que oito casos (42%) ocorreram em pacientes com espondiloartrites, 28% da amostra, provavelmente porque a tuberculose é mais frequente em homens na população brasileira, grupo populacional que também tem maior frequência de espondiloartrites.

Todos os pacientes controlaram a infecção com tratamento padrão.

Em tese recente foi avaliada a incidência de tuberculose em pacientes com artrite reumatoide do Biobada-Brasil, de janeiro de 2009 a maio de 2013, incluindo 1.552 tratamentos, sendo 415 somente drogas modificadoras do curso da doença – DMCDs, 942 anti-TNF (etanercepte, infliximabe, adalimumabe) e 195 outros biológicos (abatacepte, rituximabe e tocilizumabe)<sup>(5)</sup>. Houve um caso de TB no grupo controle e cinco casos no grupo anti-TNF, todos com triagem para tuberculose latente negativa.

Nesta análise:

- a incidência de TB nos controles foi de 101/100.000 pacientes-ano, maior que na população brasileira geral (37,2 casos/100.000 indivíduos-ano)<sup>(6)</sup>;
- no grupo anti-TNF, 286/100.000 pacientes-ano:
  - adalimumabe = 443 casos/100.000 pacientes-ano;
  - etanercepte = 192 casos/100.000 pacientes-ano; e
  - infliximabe = 154 casos/100.000 pacientes-ano;
- não houve ocorrência de casos de TB no grupo de outros biológicos;
- a triagem para a TB latente foi semelhante entre os grupos;
- o tempo médio de exposição até a ocorrência de TB foi de 27±11 meses para o grupo anti-TNF.

Concluem os autores que a incidência de tuberculose nos pacientes com AR usuários de bloqueadores do TNF foi maior e de aparecimento tardio, indicando que a maioria dos pacientes adquiriu a infecção durante o uso e não devido à presença de TB latente não detectada pela triagem.



Tabela 1 – Casos de tuberculose no BiobadaBrasil (30/6/2014).

Número	Data	Diagnóstico	TB latente	Tratamento	Diagnóstico/sexo	Droga
1	22/06/2011	<i>Cervical gland tuberculosis</i>	(–)	Biológico	AR/ mulher	Adalimumabe
2	18/08/2009	<i>Disseminated tuberculosis</i>	(–)	Biológico	APso/ mulher	Adalimumabe
3	08/11/2009	<i>Disseminated tuberculosis</i>	(–)	Biológico	AR/ mulher	Infliximabe/ adalimumabe
4	19/04/2011	<i>Lymph node tuberculosis</i>	(+) c/tto	Biológico	Vascul/ mulher	Infliximabe
5	11/05/2012	<i>Lymph node tuberculosis</i>	(–)	Biológico	AR/ mulher	Infliximabe
6	29/02/2008	<i>Pulmonary tuberculosis</i>	(+) s/tto	Biológico	AR/ mulher	Infliximabe
7	02/02/2011	<i>Pulmonary tuberculosis</i>	(–)	Biológico	APso/ homem	Adalimumabe
8	24/05/2010	<i>Pulmonary tuberculosis</i>	(–)	Controle	AR/ homem	Metotrexato
9	20/01/2011	<i>Pulmonary tuberculosis</i>	(–)	Biológico	AR/ mulher	Adalimumabe
10	01/05/2011	<i>Pulmonary tuberculosis</i>	(–)	Biológico	EA/ homem	Etanercepte
11	20/03/2012	<i>Pulmonary tuberculosis</i>	(–)	Biológico	EA/ homem	Etanercepte/ infliximabe
12	01/06/2012	<i>Pulmonary tuberculosis</i>	(–)	Biológico	AIJ/ homem	Infliximabe
13	05/04/2013	<i>Pulmonary tuberculosis</i>	(–)	Biológico	AR/ mulher	Adalimumabe
14	09/04/2013	<i>Pulmonary tuberculosis</i>	(–)	Biológico	AR/ homem	Adalimumabe
15	24/04/2013	<i>Tuberculosis</i>	(–)	Biológico	EA/ homem	Etanercepte
16	22/05/2013	<i>Tuberculosis</i>	(+) c/tto	Biológico	APso/ homem	Adalimumabe
17	01/07/2013	<i>Tuberculosis</i>	não realizado	Biológico	AR/ mulher	Infliximabe
18	02/01/2010	<i>Tuberculous pleurisy</i>	(+) c/tto	Biológico	EA/ homem	Infliximabe
19	01/01/2011	<i>Tuberculous pleurisy</i>	(–)	Biológico	Psor/ homem	Infliximabe

Neste estudo, a positividade do PPD, maior do que 5 mm, foi de 10,1% a 16,7%, menor que a da população brasileira (25% a 35%), provavelmente por se tratar de um grupo de pacientes em uso de imunossuppressores ou pelas características da artrite reumatoide. Estudos regionais mostram positividade do PPD em pacientes com AR antes do início de biológicos muito semelhantes, com 14% em Pernambuco (7), 15% no Ceará (8) e 21% em São Paulo (9).

## CONCLUSÃO

Concluímos que o nosso registro demonstra que a frequência de tuberculose é maior nos pacientes com doença reumática do sexo masculino, que a incidência de tuberculose nos pacientes brasileiros com artrite reumatoide é maior do que na população em geral, e que esse risco aumenta muito com o uso de bloqueadores do TNF.

Nosso registro demonstra, ainda, que os reumatologistas brasileiros estão aplicando as normas da sociedade quanto à investigação ativa e tratamento de tuberculose latente nos pacientes com terapia biológica.

Com as dificuldades atuais de acesso ao PPD, há necessidade de reforçar a busca ativa de “contato” com portadores de tuberculose e mesmo a utilização de ensaios de liberação de interferon-gama (IGRA), especialmente em pacientes homens; a atenção precisa ser mantida após o início da terapia biológica.

## REFERÊNCIAS

1. Titton D, Louzada-Junior P, Guimarães I, et al. Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51:152-60.
2. Fafa B, Valin V, Peçanha P, et al. Biological Agents Survival comparisons among Different Rheumatic Disease – Brazilian Register of Biological Agents in Rheumatic Diseases – BiobadaBrasil. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl3):949.
3. Ranza R, Titton D, Valin V, et al. Incidence of Adverse Events in Patients with Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis Exposed to Anti-TNF Therapy. Data from the Brazilian Registry for Monitoring of Biologic Therapies in Rheumatic Diseases (BiobadaBrasil). *Arthritis Rheumatism* 2013;65(Suppl10):2362.
4. Titton D, et al. Relatório do BiobadaBrasil de 30/06/2014. Disponível em: [biobadaser.ser.es/biobadamerica/Brasil](http://biobadaser.ser.es/biobadamerica/Brasil).
5. Yonekura C, Louzada-Jr Paulo, et al. Incidência de Tuberculose em Pacientes com Artrite Reumatoide em uso de Bloqueadores do TNF no Brasil: Dados do Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas (BiobadaBrasil). In press.
6. Ministério da Saúde – Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br>.
7. Marques CM, et al. Attenuated response to PPD in the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2009;49: 121-5.
8. Callado MRM, Lima JR, Nobre CA, Vieira WP. Low prevalence of reactive PPD prior to infliximab use: comparative study on a population sample of Hospital Geral de Fortaleza. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51:40-52.
9. Bonfiglioli KR, Ribeiro ACM, Moraes JCB, et al. LTBI screening in rheumatoid arthritis patients prior to anti-TNF treatment in an endemic area. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014; 18: 905-11.

**Cite este artigo como:** Titton DC. Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas – BiobadaBrasil. *Rev Paul Reumatol*. 2014;13(4): 17-20.

**Apoio financeiro:** não contou com financiamento.

**Conflito de interesses:** nenhuma situação.

# HUMIRA,

experiência clínica que gera confiança.<sup>1,2,3</sup>

**10** Anos de dados de eficácia<sup>1,2,3</sup>

**6** Indicações aprovadas no Brasil<sup>3</sup>

**12** Anos de experiência em ensaios clínicos<sup>1</sup>

mais de  
**23.000**  
pacientes em estudos clínicos globais<sup>1</sup>

**71** Ensaios clínicos publicados na maior base de dados sobre indicação-cruzada em segurança de um Anti-TNF<sup>1</sup>

**HUMIRA®**  
adalimumabe

**10**  
a n o s

Assim como observado com outros antagonistas de TNF, foram relatados casos de tuberculose associados ao Humira® (adalimumabe). A administração concomitante de antagonistas de TNF e abatacept tem sido associada a aumento do risco de infecções, incluindo infecções sérias, quando comparada a antagonistas de TNF isolado.

**HUMIRA® (adalimumabe) – MS: 1.9860.0003. Indicações:** Artrite reumatóide, Artrite psoriásica, Espondilite Anquilosante, Doença de Crohn, Colite Ulcerativa ou Retocolite Ulcerativa, Psoríase em placas, Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular. **Contraindicações:** pacientes com conhecida hipersensibilidade ao adalimumabe ou quaisquer componentes da fórmula do produto. **Advertências e Precauções:** Infecções: foram relatadas infecções graves devido a bactérias, micobactérias, fungos, vírus, parasitas ou outras infecções oportunistas. Pacientes que desenvolvem uma infecção fúngica grave são também advertidos a interromper o uso de bloqueadores de TNF até que a infecção seja controlada. O tratamento com HUMIRA® (adalimumabe) não deve ser iniciado ou continuado em pacientes com infecções ativas, até que as infecções estejam controladas. Recomenda-se cautela ao uso em pacientes com histórico de infecções de repetição ou com doença de base que possa predispor o paciente a infecções. **Tuberculose:** foram relatados casos de tuberculose incluindo reativação e nova manifestação de tuberculose pulmonar e extrapulmonar (disseminada). Antes de iniciar o tratamento todos os pacientes devem ser avaliados quanto à presença de tuberculose ativa ou inativa (latente). Se a tuberculose ativa for diagnosticada, o tratamento com HUMIRA® (adalimumabe) não deve ser iniciado. Se for diagnosticada tuberculose latente, o tratamento apropriado deve ser iniciado com profilaxia antituberculose. **Reativação da Hepatite B:** o uso de inibidores de TNF foi associado à reativação do vírus da hepatite B (HBV) em pacientes portadores crônicos deste vírus podendo ser fatal. Deve-se ter cautela ao administrar inibidores de TNF em pacientes portadores do vírus da hepatite B. **Eventos neurológicos:** com exacerbação de sintomas e/ou evidência radiológica de doença desmielinizante. Deve-se ter cautela ao considerar o uso de HUMIRA® (adalimumabe) em pacientes com doenças desmielinizantes do sistema nervoso periférico ou central. **Malignidades:** foi observado maior número de casos de linfoma entre os pacientes que receberam antagonistas de TNF. Malignidades, algumas fatais, foram relatadas entre crianças e adolescentes que foram tratados com agentes bloqueadores de TNF. A maioria dos pacientes estava tomando concomitantemente imunossuppressores. Casos muito raros de linfoma hepatoesplênico de células T, foram identificados em pacientes recebendo adalimumabe. O risco potencial com a combinação de azatioprina ou 6-mercaptopurina e HUMIRA® (adalimumabe) deve ser cuidadosamente considerado. **Alergia:** durante estudos clínicos, reações alérgicas graves foram relatadas incluindo reação anafilática. Se uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave ocorrer, a administração de HUMIRA® (adalimumabe) deve ser interrompida imediatamente e deve-se iniciar o tratamento apropriado. **Eventos hematológicos:** raros relatos de pancitopenia, incluindo anemia aplásica. A descontinuação da terapia deve ser considerada em pacientes com anormalidades hematológicas significativas confirmadas. **Insuficiência cardíaca congestiva:** Casos de piora da ICC também foram relatados. **Processos autoimunes:** pode ocorrer a formação de anticorpos autoimunes. Se um paciente desenvolver sintomas que sugiram síndrome Lúpus símile, o tratamento deve ser descontinuado. **Uso em idosos:** a frequência de infecções graves entre pacientes com mais de 65 anos de idade tratados com HUMIRA® (adalimumabe) foi maior do que para os sujeitos com menos de 65 anos de idade. Deve-se ter cautela quando do tratamento de pacientes idosos. **Uso na gravidez:** este medicamento só deve ser usado durante a gravidez quando, na opinião do médico, os benefícios potenciais claramente justificarem os possíveis riscos ao feto. Mulheres em idade reprodutiva devem ser advertidas a não engravidar durante o tratamento com HUMIRA® (adalimumabe). A administração de vacinas vivas em recém-nascidos expostos ao adalimumabe no útero não é recomendada por 05 meses após a última injeção de adalimumabe da mãe durante a gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **Uso na lactação:** recomenda-se decidir entre descontinuar o tratamento com HUMIRA® (adalimumabe) ou interromper o aleitamento, levando em conta a importância do medicamento para a mãe. O aleitamento não é recomendado por pelo menos 05 meses após a última administração de HUMIRA® (adalimumabe). **Interações Medicamentosas:** **Methotrexato:** não há necessidade de ajuste de doses de nenhum dos dois medicamentos. **Outras:** o uso concomitante de HUMIRA® (adalimumabe) e outros DMARDs (por exemplo, anacina e abatacept) não é recomendado. Vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente a HUMIRA® (adalimumabe). Não foram observadas interações com DMARDs (sulfasalazina, hidroxiquina, leflunomida e ouro parenteral), glicocorticóides, salicilatos, anti-inflamatórios não esteroidais ou analgésicos. **Reações Adversas:** infecções no trato respiratório, leucopenia, anemia, aumento de lipídeos, dor de cabeça, dor abdominal, náusea, vômito, elevação de enzimas hepáticas, rash, dor musculoesquelética, reação no local da injeção, infecções, neoplasia benigna, câncer de pele não melanoma, trombocitopenia, leucocitose, hipersensibilidade e alergia, urticária, insuficiência renal, alterações da coagulação e distúrbios hemorrágicos, teste para autoanticorpos positivo, linfoma, neoplasia de órgãos sólidos, melanoma, púrpura trombocitopênica idiopática, arritmia, insuficiência cardíaca congestiva, oclusão arterial vascular, tromboflebite, aneurisma aórtico, doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumopatia intersticial, pneumonite, pancreatite, aumento da bilirrubina, esteatose hepática, rabdomiólise, lúpus eritematoso sistêmico, pancitopenia, esclerose múltipla, parada cardíaca, cicatrização prejudicada. **Reações adversas de pós comercialização:** diverticulite, linfoma hepatoesplênico de células T, leucemia, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendócrino cutâneo), anafilaxia, sarcoidose, doenças desmielinizantes, acidente vascular cerebral, embolismo pulmonar, derrame pleural, fibrose pulmonar, perfuração intestinal, reativação da hepatite B, insuficiência hepática, hepatite, vasculite cutânea, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, novo aparecimento ou piora da psoríase; eritema multiforme, alopecia, síndrome lúpus símile, infarto do miocárdio, febre. **Posologia:** **Artrite Reumatóide, Artrite Psoriásica, Espondilite Anquilosante:** a dose para pacientes adultos é de 40 mg, administrados em dose única por via subcutânea, a cada 14 dias. **Doença de Crohn:** início do tratamento – Semana 0: 160 mg por via subcutânea; Semana 2: 80 mg; Manutenção do tratamento: a partir da Semana 4, 40 mg a cada 14 dias. **Colite Ulcerativa ou Retocolite Ulcerativa:** início do tratamento – Semana 0: 160 mg por via subcutânea; Semana 2: 80 mg; Manutenção do tratamento: 40 mg a cada 14 dias. **Psoríase:** para pacientes adultos é de uma dose inicial de 80 mg por via subcutânea, seguida de doses de 40 mg administradas em semanas alternadas, começando na semana seguinte à dose inicial. **Artrite idiopática juvenil poliarticular:** para pacientes com idade superior a 13 anos é de 40 mg solução injetável, administrados em dose única por via subcutânea, a cada 14 dias. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Registrado por: AbbVie Farmacêutica Ltda – Av. Guido Caloi, 1935, 1º andar, Bloco C - São Paulo – SP – CNPJ: 15.800.545/0001-50. AbbVie Line: 0800 022 2843. BU11

Referências: 1. Bula do produto HUMIRA® (adalimumabe) 2. Burmester GR et al. Ann Rheum Dis 2012; doi:10.1136/annrheumdis-2011-201244. 3. Keystone E, Van der Heijde D, Kavanaugh A, et al. Effective Disease Control Following Up to 10 Years of Treatment with Adalimumab in Patients with Long-Standing Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Final 10-Year Results of the DE019 Trial. Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl3):513.



AbbVie Line  
Central de Relacionamento  
0800 022 2843  
www.abbvie.com.br

Material destinado a profissionais da saúde prescritores.  
Reprodução proibida. Produzido em Outubro/2014

abbvie

## O risco de tuberculose com o uso de anti-TNFs – bases imunológicas

Patrícia Rolim Mendonça<sup>(1)</sup>, Renê Donizeti Ribeiro de Oliveira<sup>(2)</sup>, Paulo Louzada Junior<sup>(3)</sup>

1. Doutoranda em Reumatologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP)
2. Pós-doutor em Medicina pela University of Glasgow, Escócia, Reino Unido
3. Professor associado da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP)

### Endereço para correspondência:

Departamento de Clínica Médica, 6º andar, Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto,  
Campus Universitário s/n, CEP 14048-900, Ribeirão Preto-SP, Brasil

### E-mail para contato:

plouzada@fmrp.usp.br

### INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença granulomatosa crônica, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Dados de 2013 estimaram 7 a 8 milhões de casos novos da doença e 1,3 a 1,6 milhão de mortes por ano em todo o mundo. O Brasil ocupa a 22ª posição no ranking mundial de prevalência da doença<sup>(1)</sup>.

Em geral, a infecção primária por Mtb ocasiona doença ativa em 5-10% dos casos<sup>(2)</sup>, e em cerca de um terço da população mundial o Mtb encontra-se contido em estruturas chamadas de granulomas, sendo essa apresentação conhecida como infecção latente<sup>(3)</sup>. O controle da TB correlaciona-se com o desenvolvimento da resposta imune de células T auxiliares do tipo 1 (Th1), envolvendo a produção de interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), sendo a proteção e a imunopatogênese na TB moduladas em grande parte pelo TNF- $\alpha$ <sup>(4)</sup>.

O uso de inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNFs) em pacientes com doença autoimune apresenta um risco relativo aumentado em 1,6-25,1 vezes para o desenvolvimento de TB. A maioria dos casos de TB relacionados à terapia com anti-TNF ocorre no período próximo ao início da terapia e caracteristicamente é decorrente da reativação de infecção latente pelo Mtb<sup>(4)</sup>.

Este artigo se propõe a descrever as interações do Mtb com o hospedeiro e um breve cenário da imunopa-

togênese na infecção ativa e latente pela micobactéria. A partir dessas bases imunológicas, correlacionamos a terapia com inibidores do TNF com o risco de desenvolver TB ativa.

### IMUNIDADE INATA E ADQUIRIDA NA INFECÇÃO POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Após a inalação do Mtb, o evento que se segue é a fagocitose por macrófagos alveolares e células dendríticas (DCs), que com frequência utilizam mecanismos bactericidas, incluindo geração de derivados de reativos de oxigênio (ROS), para eliminação dos bacilos. A fagocitose, bem como a sinalização para a produção de citocinas, é mediada pelos receptores de reconhecimento padrão (PRRs) que interagem com os padrões moleculares associados ao Mtb.

Dentre os PRRs, os receptores semelhantes ao Toll (TLRs) compreendem uma família de genes altamente conservados essenciais para o reconhecimento de micróbios por macrófagos e células dendríticas, sendo bem estabelecida a participação do TLR2, TLR4 e TLR9 na resposta imune inata ao Mtb. Estudos recentes apontam para uma participação essencial do fator mieloide de diferenciação 88 (MyD88), uma das quatro proteínas adaptadoras citoplasmáticas que permite a ligação às caudas citoplasmáticas dos TLRs, no desenvolvimento de resposta protetora contra o Mtb<sup>(3)</sup>.

Os bacilos que sobrevivem à ação inicial dos macrófagos se replicam no meio intracelular e ativam a imunidade mediada por células (CMI), através da apresentação de antígenos do Mtb em linfonodos regionais. Células T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> diferenciam-se em células Th1 produtoras de IFN- $\gamma$  ou células T citotóxicas, respectivamente. Nesse mesmo momento há diferenciação de linfócitos B e produção de anticorpos específicos ao Mtb<sup>(5)</sup>. A resposta imunológica adquirida a micro-organismos intracelulares, como o Mtb, é mediada por linfócitos T CD4<sup>+</sup> efetores, denominada resposta Th1.

### A participação de quimiocinas

Macrófagos, células T e demais células recrutadas são estimulados a produzir quimiocinas e citocinas. Entre as quimiocinas descritas na infecção pelo Mtb, estão CCL2, CCL3, CCL5, CCL7, CCL12, CXCL2, CXCL8 e CXCL10<sup>(3)</sup>.

Tem sido observado que a CCL2 atua ativamente no recrutamento de células Th1 e células T auxiliares tipo 2 (Th2), facilitando a polarização das células *naïves* expostas a interleucina (IL) 4 em células Th2. Assim, elevados níveis de CCL2 poderiam promover excessiva polarização para resposta celular Th2 com controle deficiente da infecção por Mtb. Outros estudos mostram um papel importante da CCL5 no recrutamento de células T produtoras de IFN- $\gamma$  na formação do granuloma<sup>(3)</sup>.

### A participação de citocinas

Entre as citocinas classicamente envolvidas na infecção por Mtb, têm-se IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-12, TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1. Estudos recentes têm mostrado aumento na participação de IL-17 e IL-23 na resposta imune protetora e regulatória em camundongos e em humanos infectados por Mtb<sup>(3)</sup>.

### TNF

É produzido como uma proteína transmembrana (tmTNF), que é clivada por uma metaloproteinase em uma forma solúvel (sTNF). O tmTNF sozinho é suficiente na resposta inicial contra as micobactérias através da resposta Th1 e da expressão de citocina e quimiocina, mas, na ausência de TNF, a proteção duradoura não é atingida.

Tanto o sTNF como o tmTNF podem se ligar ao receptor 1 (TNFR1) como ao receptor 2 do TNF (TNFR2), mas há uma preferência para a ligação do sTNF ao TNFR1 e do tmTNF ao TNFR2<sup>(9)</sup>.

As vias sinalizadas por TNFR1 induzem apoptose e inflamação, esta última também ocorrendo via sinalização do TNFR2<sup>(8)</sup>. Experimentos em camundongos que apresentam TNFR1 e TNFR2 supressos evidenciaram que o TNFR1 é necessário para a defesa contra infecção bacteriana<sup>(9)</sup> e na formação do granuloma, com menor participação do TNFR2<sup>(10)</sup>.

Uma das maiores funções do TNF- $\alpha$  é recrutar monócitos e linfócitos T efetor para o sítio da infecção por Mtb. A citocina é capaz de ativar linfócitos T CD8 citotóxicos e promover a maturação de monócitos em células dendríticas e/ou macrófagos, induzindo a apresentação de antígenos<sup>(12)</sup>.

O TNF aumenta a capacidade de conter o crescimento da micobactéria por induzir a produção de ROS pelos macrófagos e de citocinas, como a IL-6 e a IL-1<sup>(3)</sup>, e por induzir apoptose de macrófagos ineficazes, eliminando reservatórios de Mtb intracelular<sup>(10)</sup>. Pode induzir também apoptose de TNFR1 com redução de resposta celular excessiva, caracterizando assim uma função reguladora do TNF durante a inflamação por micobactérias<sup>(3)</sup>.

Em contraste com os efeitos protetores da citocina, a produção excessiva de TNF, bem como o aumento em sua sensibilidade, tem implicação na imunopatologia da TB<sup>(10)</sup>. A abundância relativa de TNF em fases específicas da infecção por Mtb atua como determinante no papel da citocina, mais protetor ou mais nocivo. Assim, TNF emerge como uma citocina de “dupla função” na TB<sup>(4)</sup>.

### IFN- $\gamma$

É essencial na ativação de fagócitos, na apresentação de antígenos, na proliferação, adesão e apoptose das células. A produção de grandes quantidades de ROS pelas células da resposta imune inata com efeito bactericida é considerada um dos mais importantes efeitos do IFN- $\gamma$ <sup>(3)</sup>.

Foi demonstrado que macrófagos ativados produzem moléculas moduladoras capazes de promover hiperexpressão do receptor de TNF- $\alpha$ . Em modelos utilizando camundongos deficientes em IFN- $\gamma$  e expostos a aerossóis com Mtb, observou-se dificuldade nessa ativação macrófagica, com consequente prejuízo na formação do granuloma<sup>(13)</sup>.



### IL-6

Modelos experimentais em camundongos infectados por Mtb demonstraram que a ausência de IL-6 acarreta uma resposta retardada ao IFN- $\gamma$  nos pulmões e discreto aumento na carga de Mtb<sup>(3)</sup>.

### IL-12

Promove o desenvolvimento de resposta imune Th1, sendo rapidamente produzida pelas DCs através da interação dos TLRs com o Mtb e a sua deficiência aumenta a suscetibilidade a doenças por micobactérias em humanos<sup>(3)</sup>.

### IL-17 e IL-23

A diferenciação das células T auxiliares tipo 17 (Th17) depende da produção de IL-23, IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  e a importância das células Th17 é ilustrada pelo fato de que a produção deficiente de citocinas relacionadas à resposta Th17 influencia no desfecho da infecção<sup>(3)</sup>.

Stern *et al.* demonstraram que a hiperexpressão de IL-17 estava presente em células mononucleares de sangue periférico (PBMCs) de pacientes com infecção latente por Mtb<sup>(14)</sup>. Em infecções pelo *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*) do bacilo Callmet-Guérin (BCG), a ausência de IL-17 não influenciou sobrevida global ou suscetibilidade à infecção, mas teve um efeito na formação do granuloma nos pulmões<sup>(15)</sup>.

Corroborando com isso, recentes achados indicam que IL-23 não é determinante para o controle da infecção inicial por Mtb, mas faz-se necessária para o desenvolvimento e manutenção da resposta Th17<sup>(16)</sup>.

### A formação do granuloma e a infecção latente

Durante a migração para os linfonodos regionais acredita-se que a disseminação do Mtb ocorra por via hematogênica e o bacilo poderá ser fagocitado por macrófagos tissulares. Isso geralmente ocasiona um baixo grau de resposta inflamatória que atrai células T e B.

A presença de células Th1 ativadas atrai células mononucleares e macrófagos contendo micobactérias que se diferenciam em células epitelioides e são circundadas por linfócitos. Esta estrutura é mantida basicamente pela presença do TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  e denomina-se granuloma<sup>(5)</sup>.

Granulomas são lesões dinâmicas onde o processo de morte celular e o influxo de novas células ocorre continuamente. Dentro do granuloma há um equilíbrio entre Mtb se dividindo ativamente e Mtb adaptado ao

meio hostil gerado pelo fagossomo. Assim, o Mtb entra em um estado não replicante dentro de uma lesão necrótica<sup>(17)</sup>.

Devido à ausência de uma doença ativa aparente, esse estágio da infecção é nomeado como latente. Os bacilos do Mtb continuam presentes e viáveis e, em condições de comprometimento da imunidade celular, poderá ocorrer replicação descontrolada. O tempo de viabilidade da micobactéria dentro e fora do granuloma nessa situação tem sido motivo de debates<sup>(5)</sup>. Alguns estudos demonstram que até cerca de 50% das lesões necróticas e 85% das calcificadas são estéreis<sup>(18)</sup>.

Assim, como proposto por Mack *et al.*, o termo infecção latente pelo Mtb representaria melhor uma “resposta imune tardia à TB” e não necessariamente identificaria uma verdadeira “infecção latente por Mtb” com bacilos viáveis e potencial risco de desenvolvimento de TB ativa<sup>(5)</sup>.

Análise por microscopia revelou que a inibição do TNF- $\alpha$  modifica não apenas o tamanho do granuloma, mas também a composição celular dentro do tecido infiltrado<sup>(4)</sup>, e que quando há desorganização nessa estrutura, por exemplo, na terapia com anti-TNF, ocorre uma disseminação de seu conteúdo.

### OS INIBIDORES DE TNF E O RISCO DE DESENVOLVER TUBERCULOSE

Os anti-TNFs aprovados para uso pelo FDA (Food and Drug Administration) incluem anticorpos monoclonais quiméricos com porção humana e murina (infiximabe), anticorpos monoclonais totalmente humanizados (adalimumabe e golimumabe), anticorpo humanizado peguila-do (certolizumabe) e uma proteína de fusão formada por dois domínios extracelulares do TNFR2 humano ligado ao fragmento Fc de uma IgG1 humana (etanercepte).

Vários estudos epidemiológicos têm mostrado que doenças autoimunes, como artrite reumatoide (AR) e lúpus eritematoso sistêmico (LES), apresentam risco aumentado para infecções em relação à população geral, possivelmente devido a alterações no sistema imune, mas certamente pelo uso de imunossupressores<sup>(3)</sup>.

As maiores evidências encontram-se em pacientes com AR com aumento de 4-10 vezes para aparecimento de TB ativa após exposição ao uso de anti-TNF<sup>(3)</sup>. Esse risco é maior durante os primeiros seis meses da terapia<sup>(19)</sup> e com prevalência de doença extrapulmonar (56-62%) e de doença disseminada (24-28%)<sup>(20)</sup>.

Alguns fatores podem ser descritos e relacionados ao aumento do risco de TB em pacientes em terapia com anti-TNFs.

### Relacionado ao indivíduo

Aspectos individuais como idade, exposição prévia à TB, desnutrição, ocupação e doenças pré-existentes devem ser considerados na avaliação de risco para desenvolvimento de TB<sup>(10)</sup>. Em pacientes com AR, o uso de corticoides é conhecido como um fator de risco, presumidamente pela ação deles sobre a imunidade celular<sup>(21)</sup>.

### Relacionado à estrutura e ao mecanismo de ação do anti-TNF

Vários ensaios clínicos em humanos com anti-TNFs têm mostrado maior incidência de TB com o uso de infliximabe e adalimumabe, quando comparado ao uso do etanercepte<sup>(3)</sup>.

A indução da maturação do fagossomo pelo IFN- $\gamma$ , um dos mecanismos que aumenta a morte intracelular do bacilo, é dependente da secreção autócrina do TNF. Estudos têm demonstrado que a exposição aos anti-TNFs dificulta essa maturação. Harris *et al.* demonstraram que esse processo é inibido em pacientes expostos à adalimumabe e infliximabe, mas não ao etanercepte<sup>(3)</sup>.

Saliu *et al.* demonstraram que a ativação de células T pode ser modificada pelos anti-TNFs. Eles incubaram sangue total de portadores de teste cutâneo para tuberculina (PPD) positivo em meio com infliximabe e adalimumabe e observaram significativa redução na proporção de células T CD69+ e CD4 + responsivas ao Mtb e também na secreção de IFN- $\gamma$  e IL-10 induzida por antígeno da Mtb. Etanercepte não demonstrou os mesmos resultados<sup>(22)</sup>.

Como mencionado anteriormente, o TNF participa do início da formação do granuloma e contribui para manutenção do Mtb em seu interior. Observações epidemiológicas fundamentadas em humanos revelaram que os anticorpos monoclonais afetam a arquitetura do granuloma mais do que os receptores solúveis do TNF<sup>(23)</sup>.

Alguns aspectos têm sido considerados na tentativa de explicar tais evidências, que apontam para menor risco de desenvolvimento de TB em pacientes expostos ao etanercepte. Um dos mais debatidos relaciona-se à diferença de afinidade dos anti-TNFs com tmTNF e implicação na manutenção do granuloma.

Em equilíbrio, moléculas de infliximabe se ligam quatro vezes mais a tmTNF quando comparado ao etanercepte. Em células humanas em câncer de pulmão, certolizumabe, infliximabe e adalimumabe neutralizaram a sinalização via tmTNF com uma potência duas vezes maior do que o etanercepte. A dissociação do etanercepte do tmTNF é igual a do sTNF, sendo mais rápida e mais completa quando comparada ao infliximabe<sup>(24)</sup>.

Em um estudo com camundongos infectados pelo *M. bovis* encontrou-se aumento na carga bacteriana e menor resistência à infecção nos camundongos que tinham TNFR1 supresso, enquanto camundongos com supressão de TNFR2 mostravam-se mais resistentes à infecção<sup>(25)</sup>. A supressão de TNFR1 em camundongos foi associada a prejuízo na formação do granulomas, com redução do recrutamento e ativação de macrófagos e diminuição da expressão de moléculas de adesão<sup>(6)</sup>. Assim, a imunidade contra micobactérias depende principalmente da sinalização do TNF via TNFR1. A ação pró-inflamatória através do TNFR2 é completamente inibida com etanercepte quando comparada com a ação via TNFR1, que é menos inibida, o que pode explicar o risco diminuído de TB em pacientes tratados com etanercepte comparado aos pacientes em uso de infliximabe e adalimumabe<sup>(12)</sup>.

O pico dos níveis séricos de infliximabe (80-100  $\mu\text{g/mL}$ ) é bem maior quando comparado aos de etanercepte e adalimumabe (5-10  $\mu\text{g/mL}$ ), mas isso não parece influenciar no risco de desenvolver TB ativa<sup>(11)</sup>.

A maioria dos casos de TB é detectada nos primeiros cinco meses de terapia com infliximabe, permanecendo com taxa estável durante todo o tratamento com etanercepte, sugerindo que os casos de TB em terapia com infliximabe podem ser devidos à reativação da infecção latente, enquanto os casos da doença em uso de etanercepte, por reativação e infecção primária<sup>(3)</sup>.

Contrariando tais resultados, outros estudos têm mostrado que o tratamento com etanercepte ou infliximabe pode aumentar significativamente a proliferação e a produção de IFN- $\gamma$  em células mononucleares do sangue periférico estimuladas por tuberculina, inclusive células T CD4+<sup>(3)</sup>.

## CONCLUSÕES

Não há dúvida de que a imunidade contra o Mtb depende da resposta Th1, especialmente quanto à participação de IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ . No entanto, os mecanismos imunológi-

cos envolvidos na infecção latente pelo Mtb não são capazes de prever, até o presente, o risco de um indivíduo em terapia com anti-TNF desenvolver TB ativa.

Atualmente, para *screening* de infecção latente pelo Mtb, dispomos do PPD, que utiliza uma mistura de antígenos obtidos das proteínas que precipitam do sobrenadante de culturas de Mtb, e do ensaio de liberação de IFN- $\gamma$  (IGRA). Ambos avaliam a memória imunológica da CMI a antígenos do Mtb, não sendo possível, contudo, identificar a presença de bacilos vivos no indivíduo. Assim, tanto o PPD como o IGRA são testes que, na ausência de quadro clínico sugestivo, não diferenciam infecção ativa da latente e não predizem risco dessa última reativar.

Além de serem utilizadas para a compreensão e estruturação destes testes, as bases imunológicas envolvidas na infecção pelo Mtb trazem importantes considerações sobre fatores que podem influenciar na ocorrência de eventos adversos secundários à terapia inibidora do TNF. Uma das principais é a diferença encontrada na interação dos receptores de TNF com os anticorpos monoclonais e com o receptor solúvel e quanto isso pode influenciar no risco de reativação da infecção latente, sendo menor com o uso do último.

Há dados experimentais convincentes de que a inibição seletiva apenas do sTNF, poupando a atividade do tmTNF, pode ser benéfica. Por exemplo, um inibidor seletivo de sTNF protege eficientemente uma inflamação hepática aguda em camundongos mantendo a imunidade para infecções micobacterianas. Ao contrário, a inibição não seletiva da atividade sTNF e tmTNF suprime a imunidade para *M. bovis* e Mtb<sup>(26, 27)</sup>.

A busca contínua para o entendimento das bases imunológicas de uma determinada doença pode contribuir gerando evidências que auxiliam a compreensão de aspectos de outra. No caso do risco de infecções pelo Mtb após exposição aos anti-TNFs, novas pesquisas clínicas e experimentais deverão ser realizadas na busca de estratégias eficazes de prevenção e controle da infecção ativa pelo Mtb nessa situação.

## REFERÊNCIAS


1. Oliveira GP, Torrens AW, Bartholomay P, Barreira D. Tuberculosis in Brazil: last ten years analysis – 2001-2010. *Braz J Infect Dis*. 2013;17(2):218-33.
2. Ernst JD. The immunological life cycle of tuberculosis. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(8):581-91.
3. Zuñiga J, Torres-García D, Santos-Mendoza T, Rodríguez-Reyna TS, Granados J, Yunis EJ. Cellular and humoral mechanisms involved in the control of tuberculosis. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:193923.
4. Dorhoi A, Kaufmann SH. Tumor necrosis factor alpha in mycobacterial infection. *Semin Immunol*. 2014;26(3):203-9.
5. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2009;33(5):956-73.
6. Saunders BM, Tran S, Ruuls S, Sedgwick JD, Briscoe H, Britton WJ. Transmembrane TNF is sufficient to initiate cell migration and granuloma formation and provide acute, but not long-term, control of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Immunol*. 2005;174(8):4852-9.
7. Grell M, Wajant H, Zimmermann G, Scheurich P. The type 1 receptor (CD120a) is the high-affinity receptor for soluble tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(2):570-5.
8. Wallis RS. Infectious complications of tumor necrosis factor blockade. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22(4):403-9.
9. Peschon JJ, Torrance DS, Stocking KL, Glaccum MB, Otten C, Willis CR, et al. TNF receptor-deficient mice reveal divergent roles for p55 and p75 in several models of inflammation. *J Immunol*. 1998;160(2):943-52.
10. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Mannes S, Skamene E, Long R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(3):148-55.
11. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2010;36(5):1185-206.
12. Yasui K. Immunity against *Mycobacterium tuberculosis* and the risk of biologic anti-TNF- $\alpha$  reagents. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12:45.
13. Cooper AM, Dalton DK, Stewart TA, Griffin JP, Russell DG, Orme IM. Disseminated tuberculosis in interferon gamma gene-disrupted mice. *J Exp Med*. 1993;178(6):2243-7.
14. Stern JN, Keskin DB, Romero V, Zuniga J, Encinales L, Li C, et al. Molecular signatures distinguishing active from latent tuberculosis in peripheral blood mononuclear cells, after in vitro antigenic stimulation with purified protein derivative of tuberculin (PPD) or Candida: a preliminary report. *Immunol Res*. 2009;45(1):1-12.
15. Khader SA, Gopal R. IL-17 in protective immunity to intracellular pathogens. *Virulence*. 2010;1(5):423-7.

16. Khader SA, Guglani L, Rangel-Moreno J, Gopal R, Junecko BA, Fountain JJ, et al. IL-23 is required for long-term control of Mycobacterium tuberculosis and B cell follicle formation in the infected lung. *J Immunol*. 2011;187(10):5402-7.
17. Gomez JE, McKinney JD. M. tuberculosis persistence, latency, and drug tolerance. *Tuberculosis (Edinb)*. 2004;84(1-2):29-44.
18. Cardona PJ. New insights on the nature of latent tuberculosis infection and its treatment. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2007;6(1):27-39.
19. Galloway JB, Mercer LK, Moseley A, Dixon WG, Ustianowski AP, Helbert M, et al. Risk of skin and soft tissue infections (including shingles) in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(2):229-34.
20. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345(15):1098-104.
21. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S, Gutierrez C, Cucho M, Alfaro J, et al. Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. *J Rheumatol*. 2008;35(5):776-81.
22. Saliu OY, Sofer C, Stein DS, Schwander SK, Wallis RS. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. *J Infect Dis*. 2006;194(4):486-92.
23. Plessner HL, Lin PL, Kohno T, Louie JS, Kirschner D, Chan J, et al. Neutralization of tumor necrosis factor (TNF) by antibody but not TNF receptor fusion molecule exacerbates chronic murine tuberculosis. *J Infect Dis*. 2007;195(11):1643-50.
24. Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(10):601-11.
25. Jacobs M, Brown N, Allie N, Chetty K, Ryffel B. Tumor necrosis factor receptor 2 plays a minor role for mycobacterial immunity. *Pathobiology*. 2000;68(2):68-75.
26. Olleros ML, Vesin D, Lambou AF, Janssens JP, Ryffel B, Rose S, et al. Dominant-negative tumor necrosis factor protects from Mycobacterium bovis Bacillus Calmette Guérin (BCG) and endotoxin-induced liver injury without compromising host immunity to BCG and Mycobacterium tuberculosis. *J Infect Dis*. 2009;199(7):1053-63.
27. Spohn G, Guler R, Johansen P, Keller I, Jacobs M, Beck M, et al. A virus-like particle-based vaccine selectively targeting soluble TNF-alpha protects from arthritis without inducing reactivation of latent tuberculosis. *J Immunol*. 2007;178(11):7450-7.

**Cite este artigo como:** Mendonça PR, de Oliveira RDR, Louzada P Jr. O risco de tuberculose com o uso de anti-TNFs – bases imunológicas. *Rev Paul Reumatol*. 2014; 13(4):22-7.

**Apoio financeiro:** não contou com financiamento.


**Conflito de interesses:** nenhuma situação.



XXI ENCONTRO  
RIO/SÃO PAULO  
DE REUMATOLOGIA



IX CURSO DE  
REVISÃO PARA  
REUMATOLOGISTAS



6 a 8 de março de 2015  
Hotel Renaissance  
São Paulo/SP

Agende essa data!  
Em breve notícias!

Informações:  
[reumato@eventus.com.br](mailto:reumato@eventus.com.br)



SOCIEDADE  
PAULISTA DE  
REUMATOLOGIA

SRRJ

SOCIEDADE  
DE REUMATOLOGIA  
DO RIO DE JANEIRO



SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE REUMATOLOGIA



## O risco de tuberculose com o uso de biológicos não anti-TNF – Existe necessidade de rastreamento da TBL?

**Iêda Maria Magalhães Laurindo**

*Mestre e doutora em Reumatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)*

*Coordenadora do BiobadaBrasil*

*Membro do Comitê de Artrite Reumatoide da Sociedade Brasileira de Reumatologia*

### **Endereço para correspondência:**

*Rua Itapeva, n. 518 – conj. 407 – Bela Vista.*

*CEP 01332-000 – São Paulo-SP, Brasil*

### **E-mail para contato:**

*frlaurindo@uol.com.br*

### **INTRODUÇÃO**

Os agentes biológicos não anti-TNF disponíveis no mercado são abatacepte (inibidor da coestimulação), rituximabe (depletor dos linfócitos B) e tocilizumabe (inibidor de IL-6) e, em vista de sua recente aprovação no Brasil, tofacitinibe, um produto não biológico, classificado como pequena molécula, inibidor da sinalização intracelular, também será incluído nestas considerações. Como grupo, neste texto, serão referidos como agentes não anti-TNF.

A necessidade de rastreamento da TBL previamente ao uso destes agentes é uma questão complexa, passível de diferentes abordagens, descritas a seguir.

### **GRUPO DE RISCO**

A primeira e mais óbvia abordagem é consequente à definição de quais são os pacientes ou grupos de pacientes com maior risco de desenvolver tuberculose ativa após uma primoinfecção.

Segundo o Ministério da Saúde, fatores relacionados à competência do sistema imunológico podem aumentar o risco de desenvolvimento de tuberculose ativa após um contato primário. Entre os fatores de risco, além da infecção pelo HIV, estariam doenças ou tratamentos imunodepressores; idade – menor do que 2 anos ou maior do que 60 anos; e desnutrição. Reconhecida-

te, o maior risco de doença se concentra nos primeiros dois anos após a primoinfecção, mas o período de incubação pode se estender por muitos anos e mesmo décadas<sup>(1)</sup>.

Pacientes com artrite reumatoide ou outras doenças imunossupressoras em tratamento com agentes imunossupressores certamente pertencem a este grupo de maior risco. Os agentes biológicos não anti-TNF, abatacepte, rituximabe e tocilizumabe, assim como tofacitinibe, são imunossupressores potentes e estão associados a um maior risco de infecção em geral, quando comparados aos DMARDS tradicionais<sup>(2,3)</sup>, indicando um maior comprometimento do sistema imunológico. Estes pacientes também podem estar em uso de doses altas de corticosteroides, reconhecidamente outro fator de risco para tuberculose<sup>(4)</sup>. Consequentemente, a necessidade de rastreamento da TBL poderia estar justificada apenas pela inclusão dos pacientes reumatológicos em um grupo com múltiplos fatores de risco de desenvolvimento da forma ativa da doença.

### **DADOS DA LITERATURA**

Os estudos clínicos e de observação estendida com estes agentes não anti-TNF relatam casos de tuberculose, embora em número muito inferior aos observados com inibidores do TNF<sup>(5)</sup>. Importante ressaltar que os primei-

ros estudos com agentes inibidores do TNF não demonstraram uma maior incidência de casos de tuberculose e estes primeiros agentes (etanercepte e infliximabe) foram inicialmente utilizados sem qualquer recomendação de rastreamento da TBL<sup>(6,7)</sup>. A partir da compilação de relatos de casos apresentada em 2001 no trabalho de Keane *et al.*, publicado no *New England Medical Journal*<sup>(6)</sup>, a importância da pesquisa da TBL começou a ser considerada. Trabalhos subsequentes, principalmente na Espanha<sup>(8,9,10)</sup>, confirmaram estes dados e conduziram a recomendações para o rastreamento da TBL<sup>(7,8,10)</sup>, que passou a ser mandatório também nos estudos clínicos com agentes biológicos. Consequentemente, existem poucos dados relativos à incidência de TBL com os agentes não anti-TNF em condições “naturais”; o maior volume de dados foi obtido sob condições de vigilância e rastreamento da TBL.

Outra importante consideração é a população estudada, se proveniente ou não de uma área endêmica para tuberculose. Em regiões de baixa prevalência, a realização do rastreamento para TBL tem uma importância menor, restrita talvez a grupos específicos. A incidência de tuberculose em pacientes com artrite reumatoide não expostos a agentes anti-TNF nos Estados Unidos é de 6,2/100.000 pacientes/ano<sup>(11)</sup>, na Espanha é de 176/100.000 pacientes/ano<sup>(8)</sup> e de 134/100.000 pacientes/ano na Coreia<sup>(12)</sup>, por exemplo, ilustrando a variação e importância da prevalência local da doença. É possível que esta seja uma explicação para a não iden-

tificação da importância da TB nos primeiros estudos com agentes anti-TNF. À medida que o uso da medicação se tornou mais generalizado, incluindo populações em áreas endêmicas ou grupos de maior risco, a necessidade do rastreamento para TBL se tornou evidente e mandatória.

Os estudos clínicos envolvendo os agentes não anti-TNF foram realizados em diferentes regiões, incluindo Europa Central, Ásia e América-Latina, regiões endêmicas para tuberculose, e os casos observados podem ser atribuídos a eventuais falhas do rastreamento bem como nova exposição à microbactéria<sup>(13,14)</sup>.

Resultados de uma metanálise recente<sup>(5)</sup>, que analisa a incidência de tuberculose observada nos estudos clínicos vs. estudos de extensão em pacientes tratados com agentes biológicos e pequenas moléculas, são resumidos na Tabela 1.

Considerando as observações acima e mesmo as restrições aos estudos de extensão e aos problemas inerentes a estudos de metanálise, algumas afirmações são pertinentes:

- existem casos de tuberculose associados ao uso de agentes não anti-TNF (reativação ou nova exposição);
- a incidência de tuberculose é muito menor para pacientes utilizando rituximabe;
- e, acrescentando-se ainda as características polimórficas da apresentação clínica da tuberculose<sup>(15)</sup>, é possível afirmar que o rastreamento para TBL é recomendável.

**Tabela 1** – Incidência de tuberculose observada nos estudos clínicos e estudos de extensão, em pacientes tratados com agentes não anti-TNF.

	Estudos clínicos	Estudo de extensão	
	Número de casos/total de pacientes	Taxa/100.000 (IC95%)*	N/pacientes-ano
Abatacepte	1/433 pacientes	60,01 (18,22-125,97)	2/7.743,3
Rituximabe	0	20,0 (0,10-60,00)	2/ 11.962
Tocilizumabe	0	75,61 (31,10-129,54)	9/12.905,2
Tofacetinibe	0	169,04 (90,00-300,00)	11/7.507,35
Infliximabe	14/ 3.158	374,70 (193,48-539,25)	13/4.396,2<

\* Taxa de incidência por 100.000 pacientes-ano; intervalo de confiança 95%; n = número de casos de tuberculose. Souto A, *et al.* Rheumatology 2014;53:1872-85.

## MECANISMO DE AÇÃO DOS AGENTES NÃO ANTI-TNF E FISIOPATOLOGIA DO GRANULOMA

### Abatacepte

Pode ser definido com um modulador da coestimulação das células T. É uma proteína de fusão solúvel totalmente humana, consiste no domínio extracelular do antígeno de superfície CTLA-4 humano ligada à porção modificada de fração constante (Fc) da IgG1 humana<sup>(16)</sup>.

#### *Mecanismo de ação*

Após o reconhecimento do antígeno, as células T exigem um sinal coestimulador (2º sinal) para sua ativação completa. A interação entre a molécula CD28 na superfície do linfócito T e aCD80/86 na superfície da célula apresentadora do antígeno constitui o segundo sinal mais bem conhecido e estudado. Como a molécula CTLA4 natural, abatacepte interfere com a ligação entre CD28 e CD80/86, bloqueando a ativação da célula T<sup>(16)</sup> e comprometendo a resposta imunológica subsequente<sup>(17,18)</sup>. CTLA4 interage diretamente com CD80/86 e com mais avidéz do que CD28<sup>(16)</sup>. Recentemente, foi descrita uma ação direta do abatacepte sobre a formação de osteoclastos<sup>(19)</sup>.

#### *Abatacepte e o granuloma da tuberculose*

À medida que a manutenção do granuloma dependa de células T ativadas, abatacepte favoreceria a reativação da TB latente.

Em camundongos deficientes para B7(CD80/86), um estudo com indução de tuberculose por aerossol demonstrou que a manutenção do granuloma foi fortemente dependente da interação CD28/B7 (CD80/86)<sup>(20)</sup>. Em contraste, também em camundongos, mas em um modelo de tuberculose crônica, após quatro meses de infecção, a administração de abatacepte não interferiu com o controle da doença ou com a sobrevivência dos animais durante um período de 16 semanas de observação. Animais tratados com anti-TNF apresentaram 100% de mortalidade em torno da semana 9<sup>(21)</sup>. Este estudo, com um modelo crônico de TB, parece estar mais de acordo com a experiência clínica. Entretanto, estudos em camundongos não podem ser transpostos para o homem, pois os mecanismos imunológicos envolvidos na manutenção do granuloma são similares, mas não

idênticos<sup>(22)</sup> e o modelo experimental procura mimetizar a realidade em um sistema controlado, mas não reproduz de fato o que acontece em situação não controlada com múltiplas variáveis.

*Conclusão* – existem bases teóricas para recomendar o rastreamento da TBL.

### Rituximabe

Pode ser definido com um depletor de linfócitos B. É um anticorpo monoclonal quimérico geneticamente modificado que tem como alvo células B CD20-positivas.

#### *Mecanismo de ação*

Ao ligar-se à CD20, o rituximabe depleta as subpopulações de células B periféricas por meio de diferentes mecanismos, incluindo citotoxicidade, tanto mediada por células, como dependente do complemento e promoção de apoptose. As células B, por sua vez, participam da resposta imunológica por meio da apresentação de antígenos para as células T e além da produção de citocinas pró-inflamatórias e autoanticorpos.

#### *Rituximabe e o granuloma da tuberculose*

Classicamente não se considera a participação do linfócito B no granuloma da tuberculose; entretanto, evidências recentes sugerem sua importância<sup>(22)</sup>, tanto na fase inicial da formação do granuloma como em sua manutenção.

Evidências da participação do linfócito B incluem a observação de granulomas malformados na ausência destas células, a colocalização dos linfócitos B e T. A interação direta dos linfócitos B com macrófagos e com linfócitos T, a capacidade destas células de controlar a migração de neutrófilos são outras possibilidades implicando a participação do linfócito B no granuloma da tuberculose<sup>(22)</sup>.

*Conclusão* – teorias recentes apoiam a necessidade de rastreamento da TBL.

### Tocilizumabe

Definido como inibidor de IL-6. É um anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra o receptor de IL-6 (anticorpo anti-IL-6 receptor-IL-6R).

### *Mecanismo de ação*

IL-6 é uma citocina pleiotrófica com uma vasta gama de atividades biológicas, fundamental no processo inflamatório, contribuindo tanto para as manifestações sistêmicas como articulares da doença, IL-6 é produzida por vários tipos de células linfoides e não linfoides, tais como as células T, células B, monócitos, fibroblastos, ceratinócitos, células endoteliais, células mesangiais e várias células tumorais. É capaz de induzir o crescimento de células T e a diferenciação de células T citotóxica, além da diferenciação de macrófagos, megacariócitos e osteoclastos. Age sinergicamente com IL-3 na hematopoiese. IL-6 também estimula hepatócitos para a produção de proteínas de fase aguda, tais como a proteína C-reativa, fibrinogênio,  $\alpha$ -antitripsina e soro amiloide, enquanto, simultaneamente, suprime a produção de albumina<sup>(23)</sup>.

### *Tocilizumabe e o granuloma da tuberculose*

IL-6 atua sinergicamente com IFN e IL-2 para a indução de células T citotóxicas, fundamentais para o controle da doença. Modelos experimentais em camundongos, deficientes para IL-6, têm demonstrado a importância desta citocina na defesa contra a micobactéria<sup>(24,25)</sup>. Mais uma vez vale ressaltar a impossibilidade de transpor estudos realizados em camundongos diretamente para o homem. O modelo experimental é limitado à medida que tenta reproduzir um fenômeno em uma situação controlada, com limitação de variáveis, excluindo complexidades da situação real.

*Conclusão* – existem bases teóricas para recomendar o rastreamento da TBL.

### **Tofacitinibe**

Não é um agente biológico, pode ser definido como uma pequena molécula, um inibidor da sinalização intracelular, com um alvo específico (*targetkinase inhibitor*). Atua inibindo enzimas específicas da família da JAK kinases<sup>(26)</sup>.

### *Mecanismo de ação*

Citocinas interagem com receptores na superfície celular e através de um sistema enzimático, envolvendo principalmente fosforilação de enzimas, ocorre a integração com o sistema de resposta celular. Uma destas famílias

de enzimas é a da Janus quinase (JAK), a qual integra os sinais a partir de várias citocinas. Quatro proteínas JAK (JAK1, JAK2, JAK3 e tirosina quinase 2 [Tyk2]) integram esta família e suas combinações conferem especificidade de resposta. Assim JAK1/JAK3 estão associadas a algumas citocinas derivadas de células T, JAK1/JAK2 para IL-6, e JAK1/Tyk2 para interferons (IFNs). Tofacitinibe é uma pequena molécula inibidora de várias isoformas JAK, especialmente JAK3 e JAK<sup>(26)</sup>.

### *Tofacitinibe e o granuloma da tuberculose*

Na medida em que possa interferir com citocinas envolvidas na ativação das células T e mesmo com IL-6 (26), é possível que tofacitinibe favoreça a reativação da tuberculose, existindo um estudo em modelo animal que justifica esta possibilidade<sup>(27)</sup>.

*Conclusão* – existem bases teóricas para recomendar o rastreamento da TBL.

## **BULA DO PRODUTO E SUAS IMPLICAÇÕES LEGAIS**

Existe o aspecto legal, ou seja, aquilo que está preconizado na bula do produto, orientando a prescrição médica. Na bula dos agentes biológicos não anti-TNF<sup>(28,29)</sup>, exceto o rituximabe<sup>(30)</sup>, existem advertências em relação à tuberculose, recomendações para pesquisa e tratamento da TBL. A bula do novo produto, pequena molécula, tofacitinibe também adverte em relação ao risco de tuberculose<sup>(31)</sup>. Não existe, portanto, margem de discussão em relação à necessidade de pesquisa e tratamento da TBL em pacientes candidatos ao uso de abatacepte, tocilizumabe e tofacitinibe. Em relação ao rituximabe, o risco de reativação da tuberculose, sem dúvida, é menor, mas existe. Diante da alta prevalência da TB em nosso meio, das características polimórficas de suas manifestações clínicas e das recentes evidências sugerindo a importância do linfócito B na manutenção do granuloma, considera-se adequada a realização da pesquisa e tratamento da TBL também para pacientes candidatos ao uso de rituximabe.

## **CONCLUSÃO FINAL**

Sim, é preciso pesquisar e tratar a TBL previamente ao uso de agentes não inibidores do TNF, tanto agentes biológicos como pequenas moléculas.

## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Guidelines for the control of tuberculosis in Brazil, 2011. [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual\\_de\\_recomendacoes\\_tb.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_tb.pdf). (consulta: junho 2014).
2. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:529-535. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204575.
3. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Us-tianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:124-31.
4. Conde MB, Mello F, Lima MA, Guerra RL, Miranda SS, Galvão TS, Pinheiro VG, Laurindo IMM, Carvalho NB. Tuberculose infecção latente: tratamento. Disponível em: [www.projetodiretrizes.org.br](http://www.projetodiretrizes.org.br). (Acesso dez. 2014.)
5. Souto A, Maneiro JR, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology* (2014) doi:10.1093/rheumatology/keu1722014 May 11.
6. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345:1098-104.
7. Mangini C, de Melo FAF. Artrite reumatoide, terapia imunossupressora e tuberculose. (Rheumatoid Arthritis, Imunossuppressive therapy and tuberculosis) *Rev Bras Reumatol*. 2003;43:XI-XV.
8. Carmona L, Hernandez-Garcia C, Vadillo C, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30:1436-9.
9. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2122-7.
10. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1766-72.
11. Frederick Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum*. 2004;50:372-9. DOI: 10.1002/art.20009.
12. Seong SS, Choi CB, Woo JH, Bae KW, Joung CL, Uhm WS, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol*. 2007 Apr;34(4):706-11. Epub 2007 Feb 15.
13. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum*. 2007;57:756-61.
14. Bonfiglioli KR, Ribeiro ACM, Moraes JCB, Saad CG, Souza FHC, Calich AL, Bonfa E, Laurindo IMM. Latent tuberculosis screening in rheumatoid arthritis patients prior to anti-TNF treatment in an endemic area. *Int J Tuberc Lung Dis*. 18(8):000-000 <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.13.0755>.
15. Domiciano DS, de Carvalho JF, Macedo AR, Laurindo IMM. Central diabetes insipidus induced by tuberculosis in a rheumatoid arthritis patient. *Acta Reumatol Port*. 2010 Apr-Jun;35(2):232-5.
16. Kuhns MS, Epshteyn V, Sobel RA, Allison JP. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) regulates the size, reactivity, and function of a primed pool of CD4+ T cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:12711-6.
17. Weisman MH, Durez P, Hallegua D, Aranda R, Becker JC, Nuamah I, et al. Reduction of inflammatory biomarker response by abatacept in treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33:2162-6.
18. Buch MH, Boyle DL, Rosengren S, Saleem B, Reece RJ, Rhodes LA, et al. Mode of action of abatacept in rheumatoid arthritis patients having failed tumour necrosis factor blockade: a histological, gene expression and dynamic magnetic resonance imaging pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1220-7.
19. Axmann R, Herman S, Zaiss M, Franz S, Polzer K, Zwerina J, et al. CTLA-4 directly inhibits osteoclast formation. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1603-9.
20. Bhatt K, Uzelac A, Mathur S, et al. B7 costimulation is critical for host control of chronic *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Immunol*. 2009;182:3793-800.

21. Bigbee CL, Gonchoroff DG, Vratsanos G, et al. Abatacept treatment does not exacerbate chronic Mycobacterium tuberculosis infection in mice. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2557-65.
22. Lugo-Villarino G, Hudrisier D, Benard A, Neyrolles O. Emerging trends in the formation and function of tuberculosis granulomas. *Front Immunol.* 2013 Jan 7;3:405. doi: 10.3389/fimmu.2012.00405.
23. Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res.* 2002;4(Suppl 3):S233-S242.
24. Ladel CH, Blum C, Dreher A, Reifenberg K, Kopf M, Kaufmann SHE. Lethal tuberculosis in interleukin-6-deficient mutant mice. *Infection and Immunity* 1997;65(11):4843-9.
25. Appelberg R, Castro AG, Pedrosa J, Minoprio P. Role of interleukin-6 in the induction of protective T cells during mycobacterial infections in mice. *Immunology.* 1994;82(3):361-4.
26. O'Shea JJ, Laurence A, McInnes IB. Back to the future: oral targeted therapy for RA and other autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9:173-82.
27. Maiga M, Lun S, Guo H, Winglee K, Ammerman NC, Bishai WR. Risk of tuberculosis reactivation with tofacitinib (CP-690550). *J Infect Dis.* 2012 Jun;205(11):1705-8. doi: 10.1093/infdis/jis269. Epub 2012 Apr3.
28. Abatacept – bula. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula).
29. tocilizumabe – bula. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula).
30. Rituximabe – bula. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula).
31. tofacitinibe – bula. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula).

**Cite este artigo como:** Laurindo IMM. O risco de tuberculose com o uso de biológicos não anti-TNF – Existe necessidade de rastreamento da TBL? *Rev Paul Reumatol.* 2014;13(4):29-34.

**Apoio financeiro:** não contou com financiamento.

**Conflito de interesses:** nenhuma situação.



## Seguimento de pacientes em uso de anti-TNF

**Karina R. Bonfiglioli**

Reumatologista assistente do Ambulatório de Artrite Reumatoide e do CEDMAC (Centro de Dispensação de Medicamentos de Alta Complexidade) – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP)

Doutora em Reumatologia – FMUSP

### Endereço para correspondência:

Disciplina de Reumatologia – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Av. Dr. Arnaldo, n. 455, 3º andar, sala 3.131, Cerqueira César, CEP 01246-903, São Paulo-SP, Brasil

### E-mails para contato:

karina.bonfiglioli@hc.fm.usp.br, kbonfiglioli@gmail.com

### INTRODUÇÃO

Pacientes portadores de doenças autoimunes candidatos a terapia biológica, particularmente inibidores do TNF- $\alpha$ , estão sujeitos a maior risco de reativação de tuberculose infecção latente (TBIL), bem como a tuberculose doença (TB) em caso de exposição ao *Mycobacterium tuberculosis* na vigência do tratamento imunossupressor. A TB, nesse contexto, frequentemente apresenta-se de forma extrapulmonar ou disseminada, com mortalidade maior do que em pacientes imunocompetentes<sup>(1,2,3)</sup>.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda o rastreamento e tratamento da TBIL nos indivíduos com maior risco de progressão para TB, entre eles, os pacientes candidatos a tratamento com inibidores do TNF- $\alpha$ . Em 2003, a *Revista Brasileira de Reumatologia* publicou diretrizes locais para rastreamento de TBL em pacientes com AR candidatos a terapia anti-TNF<sup>(4)</sup>, utilizando como base as recomendações já utilizadas para outros grupos de pacientes imunossuprimidos (vírus da imunodeficiência adquirida humana, transplantes de órgãos<sup>(5)</sup>). O Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) para tratamento de artrite reumatoide também recomenda rastreamento e, quando indicado, tratamento de TBIL em todo paciente candidato ao uso de qualquer agente biológico<sup>(6)</sup>. O tratamento de TBIL consiste em isoniazida, na dose de 5-10 mg/kg/dia, máximo de 300mg/dia, por seis meses, e deve ser instituído pelo menos um mês antes do início do biológico<sup>(7,8)</sup>.

### RECOMENDAÇÕES DE RASTREAMENTO

O rastreamento inclui, além de avaliação do risco epidemiológico, a realização de radiografia do tórax e de teste tuberculínico.

A *radiografia de tórax* deve ser avaliada quanto à presença de alterações sugestivas de tuberculose sequestral não tratada, especialmente lesões fibróticas em zonas superiores (com ou sem nódulos calcificados ou espessamento pleural).

O *teste tuberculínico*, que utiliza o PPD (do inglês *purified protein derivative*), é um meio amplamente incorporado à prática clínica para diagnóstico de TBIL<sup>(9)</sup>. Em setembro de 2014, o Ministério da Saúde, por meio da Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose, publicou nota informando dificuldades na aquisição do PPD, por indisponibilidade no mercado internacional, o que gerou desabastecimento do sistema de saúde brasileiro, ainda sem previsão de normalização (nota informativa nº 8/CGPNCT/DEVEP/SVS/MS, de 10/9/2014). Considerando a situação emergencial, a Comissão de Artrite Reumatoide da SBR decidiu divulgar orientações preliminares, desenvolvidas por consenso de especialistas, que recomendam a realização de IGRA (do inglês *Interferon Gamma Release Assay*) para diagnóstico da infecção latente. Indisponíveis ambos os testes, a decisão de tratamento de TBIL deve ser individualizada, considerando riscos e benefícios. Na avaliação do potencial benefício do tratamento, considerar os *elementos epidemiológicos* discutidos a seguir, particularmente, avaliar risco de alta carga de doença no ambiente

de convívio e sinergismo de fatores de risco para progressão a TB doença<sup>(10)</sup>.

Na avaliação do risco associado ao tratamento, considerar o potencial hepatotóxico da isoniazida, especialmente nos indivíduos com idade maior de 35 anos, em usuários frequentes de álcool, nos pacientes com provas hepáticas previamente anormais e naqueles em uso concomitante de outras drogas hepatotóxicas. Entretanto, deve-se considerar que, de forma geral, a hepatopatia por isoniazida não é frequente. O uso concomitante de drogas hepatotóxicas não é contraindicação absoluta à isoniazida, porém, requer-se monitoração das provas de função hepática<sup>(10)</sup>.

Caso, mediante avaliação, julgue-se desnecessário tratar a TBIL, recomenda-se monitoração clínica mensal para detecção precoce de TB ativa, com especial atenção para sinais como tosse, febre, sudorese e perda de peso. A investigação dos pacientes sintomáticos deve ser estendida, para incluir no mínimo radiografia do tórax, além de baciloscopia e cultura do escarro; considerar avaliação especializada (por pneumologista, tisiologista ou infectologista<sup>(10)</sup>).

## A QUESTÃO EPIDEMIOLÓGICA

O contato com caso bacilífero de TB pulmonar ou de vias aéreas consiste, por si só, em rastreamento positivo para TBIL. O risco de adquirir TBIL mediante contato com doente bacilífero é aumentado por condições como convívio intradomiciliar, presença de cavitação na radiografia do tórax do caso-índice; baciloscopia direta positiva e alta carga de bacilos detectada no escarro do caso-índice. Antecedentes ocupacionais e sociais associados a ambientes com alta incidência de TB, como o que ocorre entre profissionais de saúde, presidiários, moradores e trabalhadores de albergues ou asilos, e usuários de drogas injetáveis, também são indicativos de tratamento de TBIL<sup>(8,9,10)</sup>.

O risco de desenvolver TB doença é maior nos primeiros dois anos após a infecção, entretanto, uma história de contato referida a qualquer tempo deve ser considerada para indicação de tratamento da TBIL, como demonstrado em uma coorte brasileira de 202 pacientes portadores de AR em uso de anti-TNF<sup>(11)</sup>. Contatos de indivíduos bacilíferos têm risco aumentado de desenvolver TB doença quando em situações de extremos de idade ( $\leq 10$  anos ou  $> 60$  anos), imunossupressão, teste tuberculínico  $\geq 5$  mm, coinfeção por HIV (particularmente quando LT-CD4+  $\leq$

200 cel/mm<sup>3</sup>), uso de inibidor do TNF- $\alpha$ , diabetes melito, insuficiência renal crônica dialítica, neoplasias malignas, transplante de órgãos, desnutrição e alterações na radiografia torácica sugestivas de sequele de TB pulmonar sem tratamento prévio<sup>(8,9,10)</sup>.

## MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NÃO ANTI-TNF (TOCILIZUMABE, ABATACEPTE, RITUXIMABE)

Os anti-TNFs, por interferirem diretamente na resposta imunológica de característica granulomatosa, apresentam maior risco de reativação de TBIL em comparação com os demais biológicos utilizados na reumatologia<sup>(12)</sup>. Entretanto, o consenso 2012 da SBR para tratamento de artrite reumatoide, considerando a alta prevalência de TB em nosso meio e relatos de reativação da doença na vigência de tratamento imunossupressor, recomendou o rastreamento de TBIL ao se utilizar quaisquer DMCD biológicas. Mesmo no atual contexto de falta de PPD para rastreamento, a SBR endossou essa conduta, levando em consideração, inclusive, as recomendações de bulas de medicamentos não anti-TNF (tocilizumabe e abatacepte), que preconizam rastreamento de TBIL previamente ao uso do medicamento. Considera-se que o benefício da prevenção de TB nesses casos supera os riscos do tratamento preventivo<sup>(10)</sup>.

## REPETIÇÃO DO PPD E DO TRATAMENTO DA TBL

Não há recomendação formal para repetição do PPD sistematicamente durante o tratamento com anti-TNF nos *guidelines* nacionais. Em trabalho recentemente publicado que avaliou pacientes com AR em uso de diferentes anti-TNFs em centro terciário, não houve repetição periódica de tratamento para TBIL ou de teste de PPD em pacientes assintomáticos (sendo esse repetido apenas em casos de interrupção e reintrodução de anti-TNF por período superior a um ano, ou em suspeita clínica de TB), que assim permaneceram durante mais de três anos de acompanhamento<sup>(11)</sup>.

Em regra, quando cuidada de forma efetiva, a TBL não requer retratamento. Exceção ocorre quando há conhecida reexposição ao *M. tuberculosis*, estando nesse caso o retratamento indicado (desde que descartada TB ativa). Contudo, a SBR admite que se pode considerar, com base em opinião de especialistas, em regiões de alta prevalência de TB, o retratamento periódico, a cada dois ou três anos, quando há persistência do estado de imunodepressão<sup>(10)</sup>.

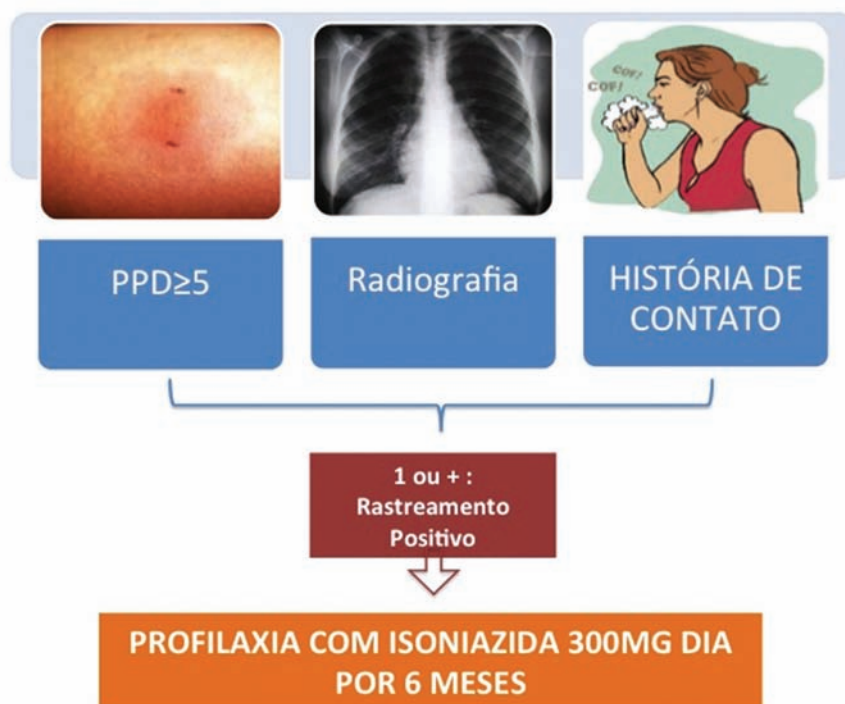
Em trabalhos que avaliaram PPD e IGRA durante o tratamento com anti-TNFs, houve alta incidência de conversões e reversões de ambos os testes, provavelmente por questões relacionadas à reprodutibilidade dos métodos (IGRA e PPD), à epidemiologia local e a alterações na resposta imune durante o tratamento imunossupressor.

Além disso, a maior preocupação na vigência de TNF é a TB ativa, que em geral é sintomática e depende de uma propedêutica clinicolaboratorial mais direcionada para o diagnóstico. Acredita-se, portanto, que a repetição

sistemática de testes como o PPD e o IGRA seria desnecessária em pacientes assintomáticos<sup>(11,13)</sup>.

É importante ressaltar a importância de se questionar periodicamente na anamnese sobre nova exposição à TB, uma vez que nem sempre essa informação é referida espontaneamente pelo paciente. Além disso, dados de registro e de extensão de ensaios clínicos demonstram que muitas vezes a TB ocorre tardiamente durante o tratamento com biológicos, favorecendo a hipótese, nesses casos, de reexposição ao *M. tuberculosis* em detrimento da reativação da TBL, especialmente em países endêmicos<sup>(11,12,14)</sup>.

## RESUMO



- Ausência de PPD: utilizar IGRA
- Ausência de PPD e IGRA: considerar epidemiologia e fatores de risco
- Iniciar isoniazida um mês antes do biológico
- Seguimento: não é necessário repetir PPD rotineiramente\*
- Vigilância clínica para reexposição a TB

\* Vide seção Repetição do PPD e do tratamento da TBL, deste artigo

## REFERÊNCIAS

1. Gómez-Reino J, Carmona L, Angel Descalzo M, Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum.* 2007;57(5):756-61.
2. Gómez-Reino J, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, Biobadaser Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2122-7.
3. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino J, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, Kampmann B, Hellmich B, Groves R, Schreiber S, Wallis RS, Sotgiu G, Schölvinc EH, Goletti D, Zellweger JP, Diel R, Carmona L, Bartalesi F, Ravn P, Bossink A, Duarte R, Erkens C, Clark J, Migliori GB, Lange C. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010; 36(5):185-206.
4. Mangini C, de Melo FAF. Artrite reumatoide, terapia imunossupressora e tuberculose. *Rev Bras Reumatol.* 2003; 43(6):XI-XV.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
6. Mota LMH, Cruz BA, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 2012 Apr;52(2).
7. Marques C D L, et al. Abordagem diagnóstica da tuberculose latente na artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 2007;47(6):424-30.
8. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; Sociedade Brasileira de Infectologia; Sociedade Brasileira de Reumatologia. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Tuberculose Infecção Latente: Tratamento. Disponível em: <[http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/tuberculose\\_infeccao\\_latente-tratamento.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/tuberculose_infeccao_latente-tratamento.pdf)>. Acesso em: 15 out. 2014b.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: <[http://www.cve.saude.sp.gov.br/html/TB/mat\\_tec/manuais/MS11\\_Manual\\_Recom.pdf](http://www.cve.saude.sp.gov.br/html/TB/mat_tec/manuais/MS11_Manual_Recom.pdf)>. Acesso em: 30 set. 2012.
10. Sociedade Brasileira de Reumatologia – Tratamento de tuberculose infecção latente em pacientes com AR durante indisponibilidade do PPD. Disponível em: [http://www.reumatologia.com.br/index.asp?Perfil=&Menu=DoencasOrientacoes&Pagina=noticias/in\\_noticias\\_resultados.asp&IDNoticia=305](http://www.reumatologia.com.br/index.asp?Perfil=&Menu=DoencasOrientacoes&Pagina=noticias/in_noticias_resultados.asp&IDNoticia=305). Acesso em 12 dez 2014.
11. Bonfiglioli KR, Ribeiro ACM, et al. LTBI screening in rheumatoid arthritis patients prior to anti-TNF treatment in an endemic area. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2014 Aug 1;18(8):905-11.
12. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Tuberculosis risk in patients treated with non-anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) targeted biologics and recently licensed TNF- $\alpha$  inhibitors: data from clinical trials and national registries. *J Rheumatol.* 2014 Maio; Suppl v. 91:56-64.
13. Hatemi G, Yazici H. Tuberculosis screening before and during treatment with tumor necrosis factor antagonists: something old, something new. *J Rheumatol.* 2013 dez;40(12):1938-40.
14. Souto A, Maneiro JR. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology.* 2014;53: 1872-85.

**Cite este artigo como:** Bonfiglioli KR. Seguimento de pacientes em uso de anti-TNF. *Rev Paul Reumatol.* 2014; 13(4):35-8.

**Apoio financeiro:** não contou com financiamento.

**Conflito de interesses:** nenhuma situação.



## O único receptor solúvel do TNF totalmente humano.<sup>1-5</sup>

- **Aprovado nas indicações:** Artrite Reumatoide, Espondilite Anquilosante, Artrite Psoriásica, Psoríase em placas e Artrite Idiopática Juvenil.<sup>1</sup>
- Perfil de segurança estabelecido ao longo de **20 anos de experiência** clínica acumulada.<sup>6</sup>
- **Menores taxas** de infecções sérias e tuberculose comparadas aos anticorpos monoclonais.<sup>7,8</sup>
- Não está associado com a formação de anticorpos neutralizantes.<sup>9,10</sup>
- Mecanismo de ação diferenciado.<sup>1</sup>



**Referências bibliográficas:** 1) Bula do produto Enbrel®. 2) Bula do produto adalimumabe®. 3) Bula do produto infliximabe®. 4) Bula do produto golimumabe®. 5) Bula do produto certolizumabe pegol®. 6) Yamauchi P. et al. The treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with etanercept: practical considerations on monotherapy, combination therapy, and safety. *Dermatol Clin* 22 (2004) 449-459. 7) Carmona L, et al. Survival of TNF antagonist in spondyloarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R72. 8) Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010 69(3):522-8. 9) Garcés S, Demengeot J, Benito-García E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Dec 6. [Epub ahead of print] 10) Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:165-78. 11) Kekow J, Moots RJ, Emery P, et al. Patient-reported outcomes improve with etanercept plus methotrexate in active early rheumatoid arthritis and the improvement is strongly associated with remission: the COMET trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 222-225.

**Enbrel®/Enbrel® PFS (etanercepte).** **Indicações:** adulto: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica e psoríase em placas. Pediátrico: artrite idiopática juvenil (AIJ) poliarticular (4-17 anos) e psoríase em placas (8-17 anos). **Contraindicações:** hipersensibilidade ao etanercepte ou a qualquer componente da fórmula do produto. Pacientes com infecção localizada ou generalizada, crônica ou ativa, ou em risco de desenvolvê-la. **Advertências e precauções:** foram relatadas reações alérgicas associadas ao Enbrel®/Enbrel® PFS. Caso ocorra, descontinuar imediatamente a medicação. Imunossupressão: terapia anti-TNF pode comprometer a defesa do hospedeiro contra infecções e doenças malignas. No período pós-comercialização, há relatos de doenças malignas em diversos órgãos, mas ainda não se sabe qual o impacto do tratamento com etanercepte sobre o desenvolvimento e a progressão das malignidades e infecções ativas e/ou crônicas. Há relatos de câncer de pele melanoma e não melanoma com antagonistas de TNF. Exame de pele periódico recomendado. Reações hematológicas: casos incomuns de trombocitopenia, raros de pancitopenia e muito raros de anemia aplásica, alguns evoluindo para óbito. Cautela em pacientes com história pregressa de discrasia sanguínea. Procurar aconselhamento médico imediato caso desenvolva sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas ou infecções durante o tratamento. Discrasias confirmadas, etanercepte deve ser descontinuado. Enbrel®/Enbrel® PFS pode estar associado à formação de anticorpos autoimunes. Não administrar concomitantemente vacinas com microrganismos vivos. Atualizar cartão vacinal de acordo com normas locais antes do início da terapia. Eventos neurológicos: relatos raros de distúrbios desmielinizantes, porém não se sabe qual a relação causal com etanercepte. Recomenda-se avaliação da relação risco/benefício ao prescrever este medicamento a pacientes com doença desmielinizante ou com risco aumentado de desenvolvê-la. Distúrbios cardíacos: relatos pós-comercialização de piora da insuficiência cardíaca congestiva (ICC), com e sem a identificação dos fatores precipitantes. Embora não conclusivos, dados de estudo clínico sugerem possível tendência à piora da ICC com etanercepte. Recomenda-se cautela nesses pacientes. Infecções: avaliar pacientes para infecções antes, durante e depois do tratamento com Enbrel®/Enbrel® PFS. Tuberculose (TB): antes do início da terapia com Enbrel®/Enbrel® PFS, paciente deve ser avaliado para infecção ativa ou latente. A profilaxia de TB latente deve ser iniciada antes da terapia com Enbrel®/Enbrel® PFS seguindo diretrizes locais. Havendo TB ativa, o Enbrel®/Enbrel® PFS não deve ser iniciado. Não se sabe se a terapia com Enbrel®/Enbrel® PFS aumenta esse risco. Reativação da Hepatite B: relatada reativação do vírus da hepatite B (HBV) em portadores crônicos usando terapia anti-TNF. Cautela no uso do etanercepte em portadores do HBV. Monitorar sinais e sintomas de infecção ativa pelo HBV. Hepatite C: relatos de piora embora sem estabelecer relação causal com o etanercepte. Não recomendado em conjunto com tratamento de hepatite alcoólica. Hipoglicemia: relatada em associação com tratamento para diabetes. Gravidez: ainda não se estabeleceu o uso seguro de Enbrel® durante a gravidez. Lactação: optar entre descontinuar a amamentação ou descontinuar Enbrel® durante lactação. Pediátrico: não usar em menores de 4 anos. Idosos: não necessita ajuste posológico específico. Dirigir veículos e operar máquinas: não há estudos sobre este tipo de efeito. **Gravidez:** categoria de risco B: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **Reações adversas:** adulto: reação no local da injeção com eritema, prurido, dor, edema, hemorragia e hematoma. Infecção do trato respiratório superior, infecções por bactérias, micobactérias, vírus, fungos e parasitas (incluindo protozoários). Infecções oportunistas também foram relatadas (incluindo a listeriose e leishmaniose). Doenças malignas. Reações muito comuns: infecções (incluindo infecções do trato respiratório superior, bronquite, cistite, infecções da pele). Comuns: reações alérgicas, autoanticorpos, febre, prurido. Incomuns: infecções sérias (incluindo pneumonia, celulite, artrite séptica, sepse e infecção parasitária), urticária, rash cutâneo, psoríase, vasculite sistêmica (incluindo vasculite ANCA positiva), uveíte, esclerite, trombocitopenia, doença pulmonar intersticial, câncer de pele não melanoma. Raras: tuberculose, infecções oportunistas (incluindo fúngica invasiva, infecções bacterianas e micobacterianas atípicas, e Legionella), reação anafilática, sarcoidose, convulsões, evento desmielinizante do SNC, neurite óptica, mielite transversa, vasculite cutânea, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, lúpus cutâneo, lúpus discóide, síndrome do tipo lúpus, anemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia, elevação de enzimas hepáticas, hepatite autoimune, melanoma, piora da ICC. Muito raras: anemia aplásica, necrose epidérmica tóxica. Não conhecidas: listeria, reativação da hepatite B, carcinoma de célula de Merkel, Síndrome de ativação de macrófagos. Presença de anticorpo antinuclear, anti-DNA e anticardiolipina. **Pediatria:** eventos semelhantes aos observados em adultos. Relato de dois casos de varicela e quatro casos de síndrome de ativação de macrófagos na AIJ. **Interações:** não recomendado uso de Enbrel®/Enbrel® PFS com anakinra e abatacepte. Uso concomitante de sulfassalazina pode se associar a leucopenia de significância clínica não conhecida. Não há interações de Enbrel®/Enbrel® PFS com glicocorticóides, salicilatos, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), analgésicos ou metotrexato. Não há interações farmacocinéticas com digoxina e varfarina. **Posologia:** uso em adultos (≥ 18 anos): artrite reumatoide, espondilite anquilosante e artrite psoriásica: 50 mg por semana (uma injeção subcutânea utilizando uma seringa de 50 mg, em duas injeções de 25 mg administradas praticamente simultaneamente ou 25 mg de Enbrel® duas vezes por semana, com 3 ou 4 dias de intervalo). Psoríase em Placas: 50 mg por semana (uma injeção subcutânea utilizando uma seringa de 50 mg, em duas injeções de 25 mg administradas praticamente simultaneamente ou 25 mg de Enbrel®, duas vezes por semana, com 3 ou 4 dias de intervalo). Respostas maiores podem ser obtidas com tratamento inicial por até 12 semanas com 50 mg, duas vezes por semana. Pacientes adultos podem ser tratados intermitente ou continuamente, baseados no julgamento do médico e nas necessidades individuais do paciente. Mesma posologia no retratamento. Uso pediátrico: AIJ (≥ 4 e < 18 anos): 0,4 mg/kg (máximo 25 mg por dose) administrada 1 vez por semana durante período máximo de 24 semanas. Descontinuar caso paciente não responda após 12 semanas. Mesma dose no retratamento. A cada nova aplicação, usar local diferente a, pelo menos, 3 cm do local anterior. NÃO aplicar a injeção em áreas com pele sensível, hematoma, avermelhada ou endurecida. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MS - 1.2110.0206 (Enbrel®) e MS - 1.2110.0274 (Enbrel® PFS).** Para informações completas, consulte as bulas dos produtos (ENBP01\_16 e ENBPFS\_15). Documentação científica e informações adicionais estão à disposição da classe médica mediante solicitação. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Rua Alexandre Dumas, 1.860, São Paulo - SP - CEP 04717-904. Tel.: 08000-160625. www.wyeth.com.br.

**INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: NÃO UTILIZAR O PRODUTO EM ASSOCIAÇÃO A ANAKINRA E ABATACEPTE. CONTRAINDICAÇÃO: ENBREL® PFS (ETANERCEPTE) É CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM SEPTICEMIA OU EM RISCO DE DESENVOLVER UMA SEPTICEMIA.**

**SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

\* Único aprovado para psoríase pediátrica (a partir de 8 anos de idade).<sup>1-5</sup>

Material para ser entregue exclusivamente a profissionais prescritores ou dispensadores de medicamentos.

Anúncio aprovado em novembro/2014



**Laboratórios Pfizer Ltda.**  
Rua Alexandre Dumas, 1860  
Chácara Santo Antônio - São Paulo - SP  
CEP 04717-904 - CNPJ: 46.070.868/0022-93  
Copyright© Pfizer Ltda 2014  
Todos os direitos reservados. www.pfizer.com.br

**Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.**  
Rua Alexandre Dumas, 1860 - 3º andar  
Chácara Santo Antônio - CEP 04717-904  
São Paulo - SP  
www.wyeth.com.br



## Perda auditiva neurossensorial no lúpus eritematoso sistêmico

Aluna: **Ana Luisa Vanalle Ferrari**

Orientadora: **Profª Drª Lilian Tereza Lavras Costallat**

Coorientadora: **Profª Drª Simone Appenzeller**

*Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), para obtenção do título de mestre em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica*

### INTRODUÇÃO

Perda auditiva neurossensorial é conhecida como uma manifestação incomum do lúpus eritematoso sistêmico (LES), podendo ocorrer como primeira manifestação de doença, já tendo sido associada com síndrome do anti-corpo antifosfolípide (SAF) e doença cardiovascular.

### OBJETIVO

Determinar a frequência de perda auditiva em um grupo de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e avaliar a associação entre a perda auditiva e idade, tempo de doença, atividade de doença e dano, anticorpos antifosfolípidos e fatores de risco para doença cardiovascular.

### MÉTODO

Foi realizado um estudo transversal que incluiu pacientes com LES do sexo feminino acompanhadas no Ambulatório de Reumatologia da Unicamp de forma consecutiva. Em todas as pacientes foram realizadas avaliação clínica, laboratorial e audiometria.

### ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada análise de componentes principais (PCA), correlação de Spearman e regressão logística.

### RESULTADOS

Foram estudadas 89 pacientes, todas do sexo feminino e com média de idade de 38,98 ( $\pm 7,77$ ) anos. A média de duração de doença foi 10,29 ( $\pm 9,19$ ). Perda auditiva neurossensorial avaliada por audiometria e avaliação clínica foi encontrada em 14 pacientes, o que corresponde a 16%. Não se observou associação entre a perda auditiva e idade, tempo de doença, atividade de doença (SLEDAI), dano de doença (SLICC) e anticorpos antifosfolípidos. Quanto aos fatores de risco para doença cardiovascular, observou-se associação entre perda auditiva e níveis elevados de LDL ( $p = 0,008$ ), corroborando a associação entre perda auditiva e dislipidemia. Não foram observadas associações com outros fatores de risco cardiovasculares estudados, como triglicérides, HDL, hipertensão arterial, glicemia de jejum e índice de massa corporal (IMC).

### CONCLUSÕES

Apesar de considerada incomum, a perda auditiva foi observada em 16% de nossos pacientes. Não se observou associação entre a perda auditiva e idade, tempo de doença, atividade de doença, dano e anticorpos antifosfolípidos. Foi encontrada associação com níveis elevados de LDL, apontando que a presença de dislipidemia pode ser responsável por estas alterações no LES.



# Noticiário

## FÓRUM DE DEBATES EM REUMATOLOGIA

### SEXTO FÓRUM DE DEBATES (14 DE OUTUBRO DE 2014)

**Tema:** “Síndrome de Baggio-Yoshinari (doença de Lyme) mimetizando doença autoimune. Dificil diagnóstico diferencial”

**Coordenação:** Profa. Dra. Virginia Fernandes Moça Trevisani (chefe da Disciplina de Reumatologia da Universidade de Santo Amaro)

**Apresentação:** Dra. Ana Flavia Zerk (R2 da Universidade de Santo Amaro)

**Debatedores:** Prof. Dr. Natalino Hajime Yoshinari (professor livre-docente da Universidade de São Paulo); Dra. Heloisa Moraes do Nascimento (oftalmologista da Universidade Federal de São Paulo)

### SÉTIMO FÓRUM DE DEBATES (4 DE NOVEMBRO DE 2014)

**Tema:** “Diagnóstico diferencial de glossite em paciente com lúpus eritematoso sistêmico e síndrome antifosfolípide”

**Coordenador:** Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto (professor associado do Serviço de Reumatologia da FMUSP)

**Apresentadores:** Dra. Débora Tobaldini Russo (residente do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP); Dra. Andrea Yukie Shimabuco (residente do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP)

**Debatedores:** Dra. Luciana Parente Costa Seguro (médica assistente doutora do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP); Dra. Michelle Remião Ugolini (médica assistente do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP); Dra. Adriana Coracini Tonacio (médica assistente doutora do Serviço de Moléstias Infecciosas do HCFMUSP)



**Sexto Fórum de Debates: (1)** da esquerda para a direita: Dr. Dawton Yukito Torigoe, Dra. Virginia Fernandes Moça Trevisani, Dr. Natalino Hajime Yoshinari, Dra. Ana Flávia Zeraick, Dra. Heloisa Moraes do Nascimento e Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto. **Sétimo Fórum de Debates: (2)** da esquerda para a direita: Dra. Débora Tobaldini Russo, Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto, Dra. Andrea Yukie Shimabuco, Dra. Michelle Remião Ugolini, Dra. Luciana Parente Costa Seguro, Dra. Adriana Coracini Tonacio e Dr. Dawton Yukito Torigoe.

# Agenda 2015

12 DE OUTUBRO  
DIA MUNDIAL DA ARTRITE

## NACIONAIS

- ▶ **XXI Encontro Rio-São Paulo de Reumatologia/ IX Curso de Revisão para Reumatologistas**  
**Local:** Hotel Renaissance, São Paulo-SP  
**Data:** 6 a 8 de março  
**Contato:** reumato@eventus.com.br
- ▶ **XXI Encontro de Reumatologia Avançada**  
**Local:** Hotel Tivoli Mofarrej, São Paulo-SP  
**Data:** 30 de abril a 2 de maio  
**Contato:** reumato@eventus.com.br
- ▶ **6º Bradoo – Congresso Brasileiro de Densitometria Osteoporose e Osteometabolismo**  
**Local:** Expo Curitiba. Rua Prof. Pedro Viriato Parigot de Souza, n. 5.300. Campo Comprido, Curitiba-PR  
**Data:** 18 a 20 de abril  
**Contato:** www.6bradoo.com.br
- ▶ **XXXII Congresso Brasileiro de Reumatologia**  
**Local:** ExpoUnimed, Curitiba-PR  
**Data:** 7 a 10 de outubro  
**Contato:** http://www.sbr2015.com.br
- ▶ **Jornada Centro-Oeste de Reumatologia**  
**Local:** Asmego. Rua 72, n. 192, esquina com BR 153. Jardim Goiás, Goiânia-GO  
**Data:** 23 a 25 de abril  
**Contato:** www.reumatologia.com.br

## INTERNACIONAIS

- ▶ **Third International Congress on Controversies in Rheumatology and Autoimmunity**  
**Local:** Sorrento, Itália  
**Data:** 12 a 14 de março  
**Contato:** http://cora.kenes.com
- ▶ **5th Latin American Congress on Autoimmunity**  
**Local:** Salvador, Bahia, Brasil  
**Data:** 3 a 5 de julho  
**Contato:** www.laca.kenes.com
- ▶ **World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases**  
**Local:** Milão, Itália  
**Data:** 26 a 29 de março  
**Contato:** www.2015.wco-iof.esceo.org
- ▶ **17th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress In conjunction with IRA Annual Congress (IRACON 2015)**  
**Local:** ITC Grand Chola, Chennai, Índia  
**Data:** 6 a 9 de setembro  
**Contato:** www.aplar2015.com
- ▶ **OARSI World Congress on Osteoarthritis**  
**Local:** Seattle, Washington, USA  
**Data:** 30 de abril a 3 de maio  
**Contato:** www.2015.oarsi.org
- ▶ **2015 ACR/ARHP Annual Meeting**  
**Local:** São Francisco, Califórnia, EUA  
**Data:** 6 de novembro  
**Contato:** www.acrannualmeeting.org
- ▶ **EULAR Annual European Congress of Rheumatology**  
**Local:** Roma, Itália  
**Data:** 10 a 13 de junho  
**Contato:** http://www.congress.eular.org

# XXI ERA 2015

Encontro de Reumatologia Avançada

30 abr a  
2 mai 2015  
Tivoli Mofarrej  
São Paulo - SP

Agende essa data! notícias em breve.

[www.eventus.com.br/era2015](http://www.eventus.com.br/era2015)

2015

Promoção

Informações e Secretaria



SOCIEDADE PAULISTA  
DE REUMATOLOGIA



tel 11 3361.3056  
[reumato@eventus.com.br](mailto:reumato@eventus.com.br)

**Quando seu paciente apresentar alta atividade de doença, apesar do tratamento com hidroxilcloroquina, corticoide e imunossupressor, associe Benlysta® para o melhor controle do LES.<sup>1</sup>**

- Redução de 39% do risco de flare grave.<sup>2</sup>
- Redução de 81% da dose de corticoide.<sup>3</sup>
- Melhora da fadiga em 8 semanas.<sup>2</sup>

**Contraindicações:** pacientes que apresentaram anafilaxia em decorrência de seu uso.<sup>4</sup>

**Interações medicamentosas:** não foram realizados estudos de interações medicamentosas.<sup>4</sup>

**Reações adversas:** as muito comuns (>1/10) são infecções (não oportunistas).<sup>4</sup>

**Benlysta® é contraindicado para pacientes que apresentaram anafilaxia em decorrência de seu uso. Não foram realizados estudos de interações medicamentosas. As reações adversas muito comuns (>1/10) são infecções (não oportunistas).**

**Benlysta® belimumabe** Apresentação: Pó liofilizado para solução para infusão intravenosa. Embalagem com 1 frasco-ampola com 120 mg ou 400 mg de belimumabe (80 mg/mL após a reconstituição). Indicação: indicado como terapia adjuvante em pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) ativo, que apresentam alto grau de atividade da doença (ex: anti-DNA positivo e baixo complemento) e que estejam em uso de tratamento padrão para LES, incluindo corticosteroides, antimaláricos, AINEs ou outros imunossuppressores. Posologia e modo de usar: O esquema posológico recomendável é de 10 mg/kg nos dias 0, 14 e 28 e, depois disso, em intervalos de 4 semanas sendo administrado por infusão intravenosa e devendo ser reconstituído e diluído antes da administração. A infusão deve ser feita durante o período de 1 hora. Não se deve administrar Benlysta® em infusão rápida ou bólus. É possível desacelerar a taxa de infusão ou interrompê-la caso o paciente apresente reação infusional. Deve-se suspender imediatamente a infusão se o paciente tiver reação adversa com risco de vida. A reconstituição e a diluição devem ser feitas em condições assépticas. O frasco-ampola descartável de 120 mg de Benlysta® deve ser reconstituído com 1,5 mL de água estéril para injeção para gerar uma concentração final de 80 mg/mL de belimumabe. O frasco-ampola descartável de 400 mg de Benlysta® deve ser reconstituído com 4,8 mL de água estéril para injeção para gerar uma concentração final de 80 mg/mL de belimumabe. O fluxo de água estéril deve ser dirigido à lateral do frasco-ampola para minimizar a formação de espuma. Girar o frasco-ampola suavemente por 60 segundos. Deixar o frasco-ampola descansar em temperatura ambiente durante a reconstituição, girando-o suavemente por 60 segundos, a cada cinco minutos, até que o pó se dissolva. Não agitar a solução reconstituída. Proteger a solução reconstituída da luz do sol. Quando se usa um dispositivo mecânico na reconstituição de belimumabe, ele não deve exceder 500 rpm, assim como não se deve girar o frasco-ampola por mais de 30 minutos. O produto reconstituído é diluído até o volume de 250 mL, com solução salina normal a 0,9%, para infusão intravenosa. As soluções intravenosas de dextrose a 5% são incompatíveis com belimumabe e não devem ser usadas. Retirar e descartar, de uma bolsa de infusão ou de um frasco de solução salina normal a 0,9% de 250 mL, um volume igual ao da solução de belimumabe reconstituída necessária para a dose do paciente. Adicionar, em seguida, o volume necessário da solução de belimumabe reconstituída à bolsa ou ao frasco de infusão. Inverter suavemente a bolsa ou o frasco para misturar a solução. Toda a solução não usada que restar deve ser descartada. Descartar a solução caso se observe qualquer matéria particulada ou mudança de cor. Se a solução reconstituída não for usada imediatamente, deve-se protegê-la da luz direta do sol e armazená-la sob refrigeração entre 2°C e 8°C. As soluções diluídas em solução salina normal podem ser armazenadas entre 2°C e 8°C. O tempo total entre a reconstituição do Benlysta® e o término da infusão não deve exceder oito horas. Crianças e adolescentes (até 18 anos de idade): Não há estudos sobre belimumabe em pacientes de menos de 18 anos de idade. Não existem dados sobre segurança e eficácia do uso de belimumabe nessa faixa etária. Insuficiência renal: não se recomenda ajuste de dose para pacientes com diminuição da função renal. Insuficiência hepática: as alterações da função hepática provavelmente não têm nenhum efeito sobre a eliminação do belimumabe. Contraindicação: contraindicado para pacientes que apresentaram anafilaxia em decorrência de seu uso. Gravidez: Só se deve usar belimumabe durante a gravidez se o possível benefício para a mãe justificar o risco potencial para o feto. As mulheres com possibilidade de engravidar devem tomar precauções para evitar a concepção durante o tratamento com belimumabe. Categoria B de risco na gravidez. Lactação: Não se estabeleceu a segurança de belimumabe durante a lactação. Recomenda-se que a decisão de interromper a lactação ou de suspender o tratamento com belimumabe seja tomada levando-se em consideração a importância da amamentação materna para o lactente e da medicação para a mãe. Advertências e precauções: Não se recomenda o uso de Benlysta® em combinação com terapia

biológica ou com ciclofosfamida. A administração de belimumabe pode resultar em reações à infusão e hipersensibilidade, que podem ser graves e fatais. No caso de reação grave, deve-se interromper a administração de belimumabe e administrar apropriado tratamento. Os pacientes com histórico de alergias a múltiplos medicamentos ou de hipersensibilidade significativa podem ter risco aumentado de reações. A pré-medicação com um anti-histamínico oral, com ou sem antiiprético, pode ser administrada antes da infusão de Benlysta®. Em estudos clínicos, reações graves de hipersensibilidade ou à infusão afetaram menos de 1% dos pacientes e abrangeram reação anafilática, bradicardia, hipotensão, angioedema e dispnéia. As reações à infusão ocorreram com mais frequência nos primeiros dois dias e tenderam a diminuir com o tratamento subsequente. Tem sido observado o atraso no início das reações de hipersensibilidade aguda. Assim, os pacientes devem ser monitorados durante e por um período de tempo apropriado após a administração de Benlysta®. Os pacientes tratados com Benlysta® devem estar cientes do risco potencial, dos sinais e sintomas e da importância de procurar atendimento médico imediatamente. Também foram observadas reações do tipo tardias, reações de hipersensibilidade não agudas, incluindo rash, erupções cutâneas, náusea, fadiga, mialgia, dor de cabeça e edema facial. O mecanismo de ação de belimumabe pode aumentar o risco potencial para o desenvolvimento de infecções. Os pacientes que desenvolverem uma infecção durante o tratamento com belimumabe devem ser monitorados rigorosamente. Os médicos devem ter cuidado ao considerar o uso de belimumabe no caso de pacientes com infecções crônicas. Aqueles que recebem qualquer tratamento para infecção crônica não devem iniciar a terapia com belimumabe. Assim como outros agentes imunomoduladores, o mecanismo de ação do belimumabe pode aumentar o risco potencial para o desenvolvimento de neoplasias. Em estudos clínicos não houve diferença na taxa de doenças neoplásicas entre o grupo tratado com belimumabe e o tratado com placebo. Não se deve administrar vacinas com vírus vivos por 30 dias antes ou concomitantemente à belimumabe porque a segurança clínica não foi estabelecida. Devido a seu mecanismo de ação, o belimumabe pode interferir na resposta às imunizações. Houve mais relatos de óbitos com Benlysta® do que com placebo durante o período controlado dos estudos clínicos. Não houve predominância isolada de causa das mortes. As etiologias incluíram infecção, doença cardiovascular e suicídio. Em estudos clínicos, as taxas de resposta do desfecho primário foram inferiores nos indivíduos negros do grupo Benlysta® em relação aos do grupo placebo. Benlysta® deve ser utilizado com cuidado em pacientes da raça negra. Houve relatos de depressão grave em 0,4% (6/1.458) nos pacientes que recebiam Benlysta® e em 0,1% (1/675) nos pacientes que recebiam placebo. Houve relatos de dois suicídios (0,1%) de pacientes que recebiam Benlysta®. A maioria dos pacientes que relataram depressão grave ou comportamento suicida tinha história de depressão ou de outros transtornos psiquiátricos graves e a maior parte deles recebia medicamentos psicoativos. Não se sabe se o tratamento com Benlysta® está associado ao aumento do risco desses eventos. Os pacientes que recebem Benlysta® devem ser instruídos a entrar em contato com seu profissional de saúde caso tenham casos novos ou agravados de depressão, pensamentos suicidas ou outras alterações de humor. Casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP), inclusive fatais, e que resultaram em déficits neurológicos têm sido relatados em pacientes com LES que receberam farmacoterapia imunossupressora, incluindo belimumabe. Um diagnóstico de LMP deve ser considerado para qualquer paciente que apresente sinais e sintomas neurológicos de início recente ou com degeneração. O paciente deve ser encaminhado para um neurologista ou outro especialista para avaliação e, caso a PML seja confirmada, deve-se considerar a interrupção da terapia imunossupressora, incluindo belimumabe. Interações medicamentosas: Não se realizaram estudos sobre interações medicamentosas de belimumabe. Em estudos clínicos sobre pacientes com LES, a administração concomitante de micofenolato mofetil, azatioprina,

**Benlysta®**  
belimumabe

hidroxilcloroquina, metotrexato, anti-inflamatórios não esteroides, aspirina e inibidores da HMG-CoA redutase não teve efeito expressivo sobre as exposições ao belimumabe. A coadministração de esteroides e de inibidores da ECA resultou em aumento estatisticamente significativo da depuração sistêmica na população de análise farmacocinética. No entanto, esses efeitos não tiveram significância clínica porque sua magnitude ficou dentro da faixa de variação normal de depuração. Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas: É preciso ter em mente o estado clínico do paciente e o perfil de segurança do belimumabe ao avaliar a capacidade de realizar tarefas que exijam discernimento e habilidades motoras ou cognitivas. Reações Adversas: Reações muito comuns (>1/10): infecções (não oportunistas). Reações comuns (≥1/100 e <1/10): reação de hipersensibilidade, piroxia, reação relacionada à infusão. Reações incomuns (≥1/1.000 e <1/100): reação anafilática, angioedema, exantema, urticária. Superdose: Não existe experiência clínica sobre superdosagem de belimumabe. Doses de até 20 mg/kg administradas em seres humanos por infusão intravenosa com 21 dias de intervalo, sem aumento da incidência nem da gravidade de reações adversas, foram equivalentes a doses de 1, 4 ou 10 mg/kg. USO ADULTO (a partir de 18 anos). VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Reg. MS: 1.0107.0295 mBL Benlysta\_inj\_GDS11\_L0164 A bula completa do medicamento e outras informações estão à disposição, sob solicitação ao Serviço de Informação Médica (0800 701 22 33 ou medinfo@gsk.com).

Material de divulgação exclusiva para profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos. Recomenda-se a leitura da bula e da monografia do produto antes da prescrição de qualquer medicamento. Mais informações à disposição, sob solicitação ao Serviço de Informação Médica (DDG 0800 701 2233 ou medinfo@gsk.com). Para notificar eventos adversos ocorridos durante o uso de medicamentos da GlaxoSmithKline/Stiefel, entre em contato diretamente com o Departamento de Farmacovigilância pelo e-mail farmacovigilancia@gsk.com ou através do Representante do Grupo de Empresas GSK.

1. RAMOS-CASALS, M. et al. Recommendations on the use of belimumab in systemic lupus erythematosus. GEAS-SEMI Clinical Practice Guide. Rev Clin Esp, 213(1): 42-58, 2013.
2. VAN Vollenhoven, RF. et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. Ann Rheum Dis, 71: 1343-9, 2012.
3. COLLINS, CE. et al. Outcomes in systemic lupus erythematosus patients with high disease activity treated with belimumab: 18 month results from the OBSERVE study. Ann Rheum Dis, 73(Suppl2), 2014.
4. BENLYSTA® (belimumabe). Bula do produto.

BR/BEL/0094/14 - OUT/14

**INFORMAÇÕES MÉDICAS**  
medinfo@gsk.com

**FARMACO VIGILÂNCIA**  
farmacovigilancia@gsk.com

www.gsk.com.br  
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Jacarepaguá  
Rio de Janeiro – RJ – CEP 22783-110  
CNPJ: 33247743/0001-10

**gsk** fazer mais  
sentir-se melhor  
viver mais